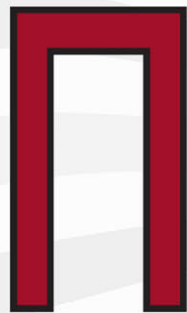


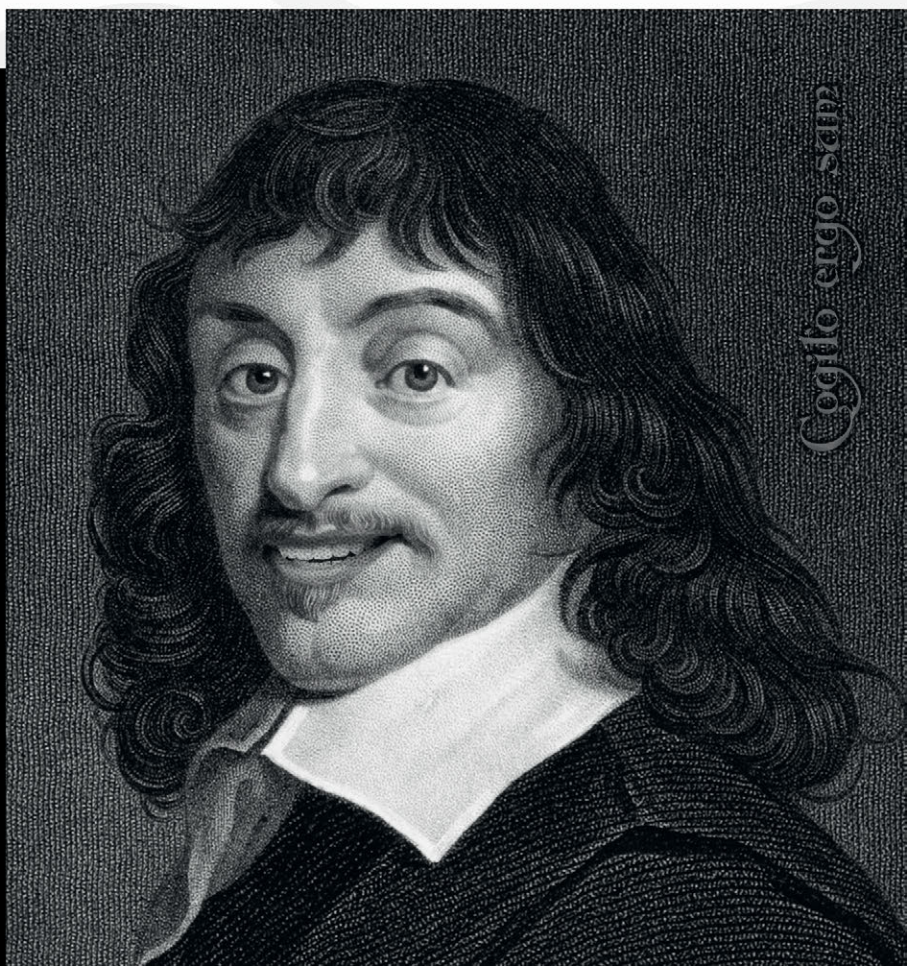


РАЗУМНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЯЗЫК
LANGUAGE AND REASONING

В. Е. ДЬЯКОНОВА, Д. А. САХАРОВ



ПОСТРЕФЛЕКТОРНАЯ НЕЙРОБИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ



Содержание

РАЗУМНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЯЗЫК

LANGUAGE AND REASONING

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ИМ. Н. К. КОЛЬЦОВА РАН

В. Е. ДЬЯКОНОВА, Д. А. САХАРОВ

ОСТРЕФЛЕКТОРНАЯ НЕЙРОБИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ



Издательский Дом ЯСК
Москва 2019

УДК 612
ББК 28.673
Д 93

Электронная версия данного издания является собственностью издательства,
и ее распространение без согласия издательства запрещается.

Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А.

Д93 Пострефлекторная нейробиология поведения. — М.: Издатель-
ский Дом ЯСК, 2019. — 592 с. — (Разумное поведение и язык.)

ISBN 978-5-907117-52-5

Как формируются команды, которые мозг отдает исполнительным органам? Столетиями считалось, что нервная деятельность рефлекторна, то есть подчиняется простому и, казалось бы, самоочевидному правилу: стимул — ответ. Но внимательные исследователи давно подвергали это правило сомнению. Особенно ощутимый урон нанесли рефлекторной парадигме этологи (полевые зоологи), связавшие поведение животных со спонтанными (самопроизвольными, эндогенными) процессами в мозге. Начиная с 1960-х гг. постулаты этологии уверенно подтверждает проверка методами клеточной нейрофизиологии; родилась нейроэтология. Книга В. Е. Дьяконовой и Д. А. Сахарова выражает нейроэтологический взгляд на организацию и функционирование нервной системы. Опыт собственных исследований позволяет авторам уделить особое внимание центральным генераторам паттерна — нейронным ансамблям, ответственным за эндогенную генерацию упорядоченных поведенческих актов. Приложимы ли представления о центральных генераторах к механизмам психических актов? Авторы неминуемо вовлекают читателя в обсуждение перспектив пострефлекторной парадигмы. Книга рассчитана на специалистов, работающих в разных областях нейронауки. Исключение составляют тексты третьего раздела, адресованные менее подготовленному читателю — аспирантам, студентам и, возможно, старшим школьникам.

*Оформление переплета выполнено на основе портрета Рене Декарта
работы У. Холла (гравюра, 1833).*



УДК 612
ББК 28.673

© В. Е. Дьяконова, Д. А. Сахаров, 2019
© А. Г. Асмолов (послесловие), 2019
© Издательский Дом ЯСК, 2019

Содержание

<i>От авторов</i>	7
-------------------------	---

Часть I. САМОДВИЖЕНИЕ ИДЕЙ

1970. Необходимость мультитрансмиттерности	15
1983. Нейротрансмиттер интегрирует мишени	20
1985. Бессинаптическая идеализация нейронного ансамбля	23
1986. Поведенческий выбор диктуется трансмиттерным балансом	26
2004. Центральные генераторы гетерохимичны	30
2010. Трансляция поведенческого контекста	32
2011. Антирефлекторная революция продолжается	34
2015. Мозг не коннектом	39
2016. Мультитрансмиттерность доступна моделированию	44
2017. Феномен ниши	48
2018. Нейрон прогнозирует будущее	52

Часть II. АРГУМЕНТЫ

1957. Эндогенность и адаптивность	57
1974. Множественное происхождение нейронных популяций	82
1979. Катехоламинсодержащие клетки примитивных хордовых и проблема происхождения специфических нейронов	156
1986. Коштоянц: работы по химическим основам механизмов нервной деятельности	167
1990. Интегративная функция серотонина у примитивных <i>Metazoa</i>	211

2001. Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных	229
2007. Поведенческие функции серотонина и октопамина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии	250
2012. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения . . .	283
2013. Гетерохимизм центральных генераторов поведения	309
2013. Эволюционные и нейрохимические предпосылки влияния двигательной активности на когнитивные функции	329
2013. Генерация когнитивных паттернов как биологическая проблема	334
2013. Центральные генераторы паттерна	339
2015. Сколько стоят когнитивные способности?	371
2017. Дискретное моделирование межнейронных взаимодействий в мультитрансмиттерных сетях	381

Часть III. ВЫЙТИ ИЗ КРУГА

1972. Почему нейроны разные?	403
1978. Медиаторы и медиаторщики	416
1984. Наука о мозге — нейробиология	444
1987. О «Нейробиологии» Гордона Шеперда	477
1992. Долгий путь улитки	483
2001. Агрессия у сверчков	490
2006. Это всё живая жизнь. <i>Беседа с Е. А. Гороховской</i>	511
2007. Сигнальные молекулы и поведение. Сравнительная физиология	533
2013. От моторики к ментальности: о гипотезе Энн Грэйбил	538
2013. И были с нами ангелы морские...	543
2017. Нейронный генератор из стволовых клеток	557
2018. Недооцененная роль поведенческого выбора в теории эволюции? <i>О книге Руи Диого</i>	560
2018. Биохимическая модель синапса в исследованиях Т. М. Турпаева	568
2018. Человеческое у беспозвоночных? Как простые объекты помогают решать сложные вопросы	574
<i>Видеоматериалы</i>	585
Асмолов А. Г. Нейроэтологическая поэма. <i>Лирическое послесловие</i> . . .	588

От авторов

Предлагаемая вашему вниманию книга в известной степени идеологическая — она призвана оживить смену парадигм, происходящую в современной науке о мозге. Трудный и вялотекущий отказ от догмы «стимул — ответ» в пользу альтернативных, пострефлекторных представлений рассмотрен здесь на материале механизмов поведения.

Как нейроны, сложившись в ансамбль, генерируют поведенческий акт? Почему для успешной генерации важно, чтобы нейроны ансамбля пользовались разными сигнальными молекулами? Читатель заметит, что вопросам такого рода мы уделяем в своей книге первостепенное внимание: ведь механизмы мозга человека и животных определяются биологическим субстратом. Значимы не только сами нервные клетки, но и различия между ними, и среда, в которую они погружены, и изменчивость этой среды. Знания о мозге всегда служили опорой создателям искусственного интеллекта, поэтому есть надежда, что рассмотренное в книге новое знание о субстрате и механизмах нервной деятельности окажется полезным и для новых технологий.

Новая парадигма описывает механизмы поведения в понятиях эндогенной (собственной, производимой изнутри) активности нервных клеток и нейронных сообществ. Старая всецело полагалась на внешний стимул. Конфликт назревал давно, временами приобретал драматический характер. Знаменитый Шеррингтон, отец цепных спинальных рефлексов, был еще в 1910-х гг. опровергнут своим же удачливым стажером, доказавшим эндогенную природу спинальных моторных ритмов. Профессиональное сообщество узнало об этом лишь полвека спустя. Почему? Потому что ученик не желал навредить всемирной славе любимого учителя и спустил свое открытие на тормозах. Себя всемирной славы лишил, науку бросил, ушел в скалолазы. Наука — это прежде всего живые страсти живых людей.

С 1930-х гг. спонтанное (как это тогда называлось) высвобождение инстинктов убедительно демонстрировали зоологи, которые ставили хорошо контро-

лируемые эксперименты. Однако высокомерная нейрофизиология до неприличия долго не желала прислушаться к доводам «каких-то там натуралистов». Радикальные изменения наметились лишь благодаря развитию микроэлектродных методов, позволивших вплотную заняться нейронными коррелятами поведения. Идеи создателей этологии наконец проникли в нейрофизиологию, из нее естественно выделилась нейроэтология. Начиная с 1960-х гг. нейроэтологи предъявляют прямые доказательства эндогенной генерации поведенческих актов.

В центре нашего внимания будут в этой книге «центральные генераторы паттерна» (*central pattern generators*, CPGs). Такое название закрепилось в нейроэтологии за нейронными ансамблями, которые без стимуляции извне, без связи с сенсорными и мышечными структурами, в полностью изолированном состоянии сохраняют способность летать, жевать, чесаться (и, по-видимому, даже думать), то есть способность формировать тот или иной целостный выходной продукт.

Но рефлекторная доктрина не спешит умирать. Профессиональному сообществу всегда было комфортно объяснять адекватность поведенческих актов тем, что они реактивны. Эндогенная генерация приводит здравый смысл в смущение: как поведение может быть адаптивным, если оно не реакция на стимул?

Попробуем, однако, рассмотреть внимательней реакцию на стимул: так ли уж она адаптивна? Тот же здравый смысл убеждает, что для организма выгодней предсказывать внешние события, чем реагировать на их появление. Реакция и адаптация очевидно проигрывают прогнозу и преадаптации. Но прогнозирование по определению должно опираться на какие-то эндогенные механизмы, на активность, не вызванную извне. Об этом также пойдет речь на страницах нашей книги.

Напомним банальную биологическую истину: эндогенная активность фундаментальна. Биения нашего сердца задаются клетками, способными генерировать собственный ритм, но сердечный ритм при этом адаптивен. И так же автоматичны и адаптивны биения ресничек инфузории. Эндогенна даже дупликация (самосборка!) молекулы ДНК. Творческий процесс эволюции протекал на основе сочетания самопроизвольной активности с отбором из доступных возможностей. При этом биологический субстрат сам делал гармоничным свое существование со средой обитания. Наша книга призывает читателя задуматься о том, что всё многообразие моторных и ментальных актов, порождаемых биологическим субстратом, может развиваться на такой же основе. Хочется надеяться, что вслед за нейроэтологией и другие дисциплины медико-биологического цикла изживут архаичную привычку сводить нервную деятельность к правилу «стимул — ответ».

Как генерируется эндогенная активность и каким образом она подстраивается под меняющиеся условия среды? Возможны разные подходы к ответу на этот вопрос. Наш подход опирается на наследие великого советского физиоло-

га Хачатура Сергеевича Коштоянца (1900—1961). В конце 1950-х гг. внимание Коштоянца привлекли спонтанные моторные ритмы, характерные для поведения некоторых беспозвоночных, и он ориентировал своих сотрудников на поиски механизмов, которые лежат в основе этой спонтанности и обеспечивают ее адаптивность. В отличие от подавляющего большинства коллег-физиологов, увлеченных «животным электричеством», Коштоянц интересовался химическими основами нервной деятельности и придавал ключевое значение их происхождению. В частности, он считал, что физиологически активные вещества нервной системы (медиаторы, или нейротрансмиттеры) унаследованы от донервных систем регуляции, имеющих у простейших или зародышей, и представлены консервативным ассортиментом молекул, в котором каждая наделена спецификой.

Авторы книги естественно оказались в русле идей Коштоянца. Один из нас (Д.С.) начиная с аспирантуры (1953—1956) работал в тесном контакте с ним. В.Д. представляет следующее поколение школы Коштоянца, она подключилась к экспериментам Д.С., будучи дипломницей университета (1992). На извилистом, не всегда уверенном пути к сегодняшнему (наверняка не окончательно) пониманию субстрата и механизмов поведения мы прошли через несколько ключевых этапов, они обозначены ниже.

- [1] Мультитрансмиссивность (множественность трансмиттерных фенотипов нервных клеток) присуща нейронным популяциям изначально, она представлена и в примитивных нервных системах. Это может объясняться множественным происхождением нервных клеток (гипотеза полигении нейронов).
- [2] Мультитрансмиссивность сохраняется и преумножается эволюционным процессом. Это объясняется преимуществами, которые она дает механизмам нервной деятельности. В частности, каждое трансмиттерное вещество специфически и синергично влияет на чувствительные к нему мишени, объединяя их ответы в согласованный ответ локальной системы (представление об интегративной функции нейротрансмиттера: «один трансмиттер — одна интеграция»).
- [3] В паттерн-генерирующем нейронном ансамбле каждая фаза выходного паттерна может интегрироваться своим трансмиттерным веществом (представление о трансмиттере фазы). Теоретически на гетерохимизме трансмиттеров можно построить бессинаптический генератор паттерна (концепция «Гетерона»). Такая организация идеальна, она представляет предельный случай реального диапазона. Другой его теоретический предел представлен синаптической организацией: синапс так же идеален, как гетерон. Организация реальных нейронных ансамблей надежно упорядочена соучастием обоих механизмов — синаптического и гетерохимического.
- [4] Нейротрансмиттеры сенсорных входов участвуют в формировании среды, в которую погружены нейроны паттерн-генерирующего ансамбля (CPG).

Этим обеспечивается зависимость выходных команд ансамбля от контекста и, соответственно, адаптивность поведения. В частности, нейротрансмиссивный баланс омывающей среды влияет на выбор генератором одного из доступных ему устойчивых состояний, то есть на поведенческий выбор.

- [5] Известная медицине оптимизация когнитивных функций моторной нагрузки подтверждена на наших нейробиологических моделях (моллюски, насекомые); при этом показано, что моторная нагрузка (интенсивная локомоторная активность) меняет трансмиссивный состав межклеточной среды, окружающей центральные нейроны. Предположительно, при этом активируются механизмы преадаптации организма к попаданию в новую среду и усиливаются не только когнитивные, но и репродуктивные функции.
- [6] Память о существенных для организма событиях (моторная нагрузка, голод и т. п.) сохраняется в измененных свойствах индивидуального нейрона и может адаптироваться под новые условия при обновлении состава межклеточной среды. Прошлые и настоящее конкурируют за прогноз нейрона о будущем.

Есть много вопросов, на которые нейроэтология пока не может ответить. Корректно ли рассматривать разовый моторный акт (например, «коленный рефлекс») как редуцированный до единственного цикла или даже до фазы цикла эндогенный ритм? Каков физический смысл репертуара устойчивых состояний, присущих генератору и реализуемых при его переформатировании, то есть в ситуации поведенческого выбора? На чем основан ритмогенез спонтанных инстинктов, в частности спонтанной агрессии, которой Конрад Лоренц придавал столь важное общечеловеческое значение? Плодотворна ли гипотеза «генератора когнитивного паттерна» (*cognitive pattern generator*, Энн Грэйбил), которая связывает формирование ментальных актов с нейронными ансамблями, подобными генераторам моторных паттернов? Оправдан ли взгляд на кору головного мозга человека как на континуум взаимосвязанных центральных генераторов паттерна? У нас нет сомнений в том, что эти и другие возникающие проблемы будут успешно решаться, поскольку они не просто обсуждаются, но предметно исследуются в нейробиологических экспериментах.

Наши соотечественники внесли немалый вклад в развитие революционных событий, ставших предметом этого сборника. В советской науке работали такие великолепные фигуры, как Петр Кузьмич Анохин и Иван Соломонович Бериташвили, Николай Александрович Бернштейн и Леонид Викторович Крушинский, Александр Николаевич Промптов и Евгений Николаевич Соколов, Тигран Мелькумович Турпаев и Альфред Лукьянович Ярбус, список можно продолжать. К сожалению, в мировой науке о мозге принятое понимание научной революции (Томас Кун) оказалось скомпрометировано легкомысленными декларациями о «когнитивной революции». Не прибавляя ничего нового к знаниям о механизмах мозга, эти игры уже привели к тому, что на нашей домаш-

ней почве возникла область когни-снобизма, где смотрят в рот исключительно англоязычным оракулам. Хочется верить, что наша книга напомнит о достоинстве отечественной науки, о долге перед учителями и предшественниками.

Идея издания принадлежит профессору А. Г. Асмолову, которому мы выражаем сердечную признательность. Исходно имелась в виду монография, но выборка из публикаций показалась не менее удачным решением. Оно позволяет с той или иной степенью полноты представить саморазвитие наших исследований — от исходного интереса к разнообразию нервных клеток и спонтанному поведению до моделирования эндогенных гетерохимических генераторов. В работе по моделированию ведущая роль неизбежно перешла к профессиональным математикам, но это не оставило нас без работы — наш биологический объект неисчерпаем.

Публикации, составившие сборник, распределены по трем разделам. В первый включено несколько кратких текстов. Это как бы конспект развития проблемы, выражающий историю и перспективность идей — как собственных, так и частично заимствованных. Второй раздел составлен из развернутых текстов, адресованных профессиональной части читательской аудитории. Третий обращен к более широкому читателю. В нем нашлось место и для привлечения внимания к нескольким ярким личностям, прославившим нашу науку. Таким образом, тексты частично дублируются, но нам это показалось допустимым, даже желательным. Вместе с тем мы старались свести к минимуму сырые, эмпирические материалы, существенная часть которых публиковалась в профессиональных журналах.

В книгу включено несколько работ, выполненных нами или одним из нас совместно с другими коллегами; мы благодарим всех соавторов за сотрудничество. Отдельное спасибо И. В. Хвостовой за помощь в подготовке текстов и ей же за авторство почти всех видеоматериалов, список которых дан в Приложении. В книге подытожен многолетний труд большого коллектива, каждый член которого заслуживает нашей глубокой признательности.

*В. Дьяконова, Д. Сахаров.
Июль 2018*

ЧАСТЬ I

САМОДВИЖЕНИЕ ИДЕЙ

1970

Неизбежность мультитрансмиссивности

[Фрагменты статьи]

САХАРОВ Д. А. Основания к построению
системы нервных клеток // Журн. общ. биол. 1970.
Т. 31. № 4. С. 449–457.

Нейробиологические исследования, проведенные на самых разных животных, дают убедительные доказательства тому, что клеточный состав нервной системы всегда неоднороден. <...> Сказанное справедливо как для позвоночных, так и для беспозвоночных животных. Из последних особенно хорошо изучены некоторые аннелиды, брюхоногие моллюски и ракообразные [15]. <...> Естественно возникает вопрос: чем обусловлена неоднородность клеточного состава нервных систем? Знание причины, которая делает нейроны разными, позволило бы дать рациональную классификацию нейронов.

Обсуждению этого вопроса и посвящена настоящая статья. Нет нужды доказывать, что он действительно злободневен. Потребность в систематизации знаний о нервных клетках живо ощущается всеми, кто работает в этой области. Еще недавно казалось, что, изучив какой-нибудь род нервных клеток, отростков или окончаний, можно делать выводы, приложимые ко всем нейронам. Эти надежды приходится оставить: нейроны оказались слишком разными. <...>

Задача построения системы нервных клеток и проблема происхождения их разнообразия тесно связаны. Действительную ценность может иметь только такая система, которая была бы в состоянии предсказывать свойства еще не исследованных клеток. Но для этого система должна быть естественной, т. е. отражать природную закономерность возникновения неоднородности нейронных популяций.

Практически вопрос сводится к выбору признаков, на основе которых следовало бы классифицировать нейроны. Нейроны неодинаковы по многим признакам. Какие из этих различий значимы в плане обсуждаемой задачи, а какими можно и нужно пренебречь?

<...> Легко убедиться, что ни одна из существующих классификаций нейронов не подсказывает ответа на эти вопросы. Нейроны классифицируют

по размерам, по числу и длине отростков, по анатомическому положению, по роли в рефлекторной дуге и т. п. В частных случаях такие эмпирические классификации бывают полезными. Например, выводы об особенностях трофики, полученные на некоторых гигантских нейронах, вполне приложимы к другим, не изученным гигантским нейронам и вряд ли приложимы к малым. Однако признаки, по которым классифицируются здесь нейроны, это признаки эволюционно неустойчивые, изменчивые, зачастую количественные. На них вряд ли может основываться более или менее общая система, дающая ключ к пониманию качественного своеобразия разных нейронов.

<...> Накопленные сравнительные знания о нервных клетках вряд ли уже сейчас достаточны для построения хорошо разработанной системы нейронов. Эти знания всё еще фрагментарны, более или менее детальная информация о составе клеточных популяций имеется лишь для немногих нервных систем. Но вполне созрели условия для того, чтобы обсудить теоретические основания, на которых следует строить систему нейронов, имея в виду, что они должны отразить природную закономерность происхождения разнообразия нейронов.

Очертания этой закономерности — в том виде, в каком она нам представляется, — мы попытались сформулировать в следующих тезисах.

1. Гомологичные нейроны родственных нервных систем характеризуются сходством специфических качеств, иннервационных отношений и позиции. По мере уменьшения степени родства между организмами сначала утрачивается сходство позиции, затем — иннервационных отношений, но и в филогенетически далеких друг от друга нервных системах клетки, связанные общностью происхождения, продолжают обнаруживать сходство специфических признаков.
2. Качественная неоднородность нейронного состава не возникает в процессе филогенетической эволюции той или иной нервной ткани. В основе своей эта неоднородность есть отдаленное следствие происхождения нервной ткани из исходно разнородных элементов диффузной нервной системы.
3. Упомянутая исходная качественная разнородность есть результат происхождения разных групп нервных клеток от разных донервных тканевых источников.

Мы отдаем себе отчет в том, что сформулированные выше представления не самоочевидны, и постараемся по мере возможности их обосновать. Основной их смысл сводится к тому, что признается значительная филогенетическая устойчивость специфических (качественных) свойств нейронов. Отсюда вытекает, что естественная система нейронов должна иметь генеалогическую, а не какую-нибудь иную (например, функциональную) основу.

Генетический подход к построению системы нервных клеток ставит во главу угла вопрос о клеточном родстве. В отличие от традиции сравнительной морфологии, которая стремилась устанавливать гомологию нервных органов, мы подчеркиваем важность гомологизирования клеточных структур, полагая, что нервные органы имеют смешанное клеточное происхождение. При решении вопросов о родственных отношениях между клетками, относящимися к одной и той же или разным нервным системам, нейробиология может опереться на богатый теоретический опыт филогенетической морфологии.

Здесь уместно сослаться на специальную работу М. С. Гилярова [3], в которой рассматриваются современные представления о гомологии, в частности принятые в настоящее время критерии гомологии, выдвинутые Ремане. Этих критериев три. Критерий положения учитывает позицию структур в их отношении к другим сравнимым структурам. Критерий специального качества становится важным, когда позиции сравниваемых структур различны; при этом указывается, что сходство должно наблюдаться по разным качественным признакам. Наконец, критерий непрерывности помогает гомологизировать несходные структуры, если между ними имеются в сравнительном ряду образования, отвечающие первым двум критериям.

<...> Специфические нейроны часто меняют свое положение не изолированно, а вместе с комплексом окружающих нейральных структур: так обычно происходит при концентрации ганглиев. Это обстоятельство также облегчает использование критерия положения, подкрепляя его критерием специального качества.

<...> Сочетание разных критериев позволяет уверенно проследить ряды гомологичных клеток на большом сравнительном материале — от вида к виду, от семейства к семейству и т. д. Данные о гомологиях нейронов, полученные на аннелидах, членистоногих, моллюсках и, в меньшей степени, других типах беспозвоночных, рассматриваются нами в упомянутой выше обзорной статье [15]. Нет нужды добавлять, что и у позвоночных однозначные клетки проявляют сходные черты специфичности.

Проблема становится гораздо сложнее при попытках перейти от одного зоологического типа к другому. Здесь мы встречаемся со столь разными планами организации — в частности, нервной организации, — что использование критерия положения становится весьма затруднительным. Отсутствие промежуточных форм между типами делает неприменимым и критерий непрерывности в его приложении к клеточным структурам нервных систем. На первое место выдвигается критерий специфического качества. Но, пользуясь им, особенно важно помнить, что специфические признаки клеток могут быть одинаковыми не только в тех случаях, когда клетки имеют одинаковое происхождение. Отдельные сходные особенности могут возникать и разви-

ваться у разных нервных клеток самостоятельно, вследствие аналогичных условий и направления функциональной специализации.

<...> Признав, что в процесс ганглионизации вовлекается неоднородная популяция нейронов, мы тем самым убеждаемся в древности их гетерогенности, истоки которой надо искать на диффузной стадии существования нервных систем. Это важный вывод. Диффузная нервная система древних многоклеточных признается начальным пунктом разных линий эволюции нервной организации. Следовательно, при построении разных композиционных планов нервных систем клетки черпались из одного и того же диффузного нейронного фонда. Естественно думать, что специфические группы нейронов этого исходного фонда должны обнаруживаться в самых разных линиях эволюции, т. е. что отдаленные клеточные гомологии должны иметь место.

Возникновение древней неоднородности нейронных популяций толкуется нами как следствие того, что клетки с нейральными свойствами появлялись независимо друг от друга в процессе дифференцирования разных ненервных клеточных образований. С этой точки зрения нервная система понимается как генетически сборное объединение клеток, вначале выполнявших локальные регуляторные функции, а затем объединившихся для взаимной координации. <...>

Заключение

Мы привели некоторые доводы в пользу точки зрения, что естественная система нервных клеток должна иметь генеалогические основания. <...> В рамках этих взглядов обсуждена медиаторная специфичность нервных клеток, в которой мы усматриваем один из знаков их происхождения.

Неизбежная эскизность представленных соображений объясняется слабой разработанностью вопроса. Практически опущенной оказалась его онтогенетическая сторона. Читатель без труда заметит трудности, встающие перед предлагаемым истолкованием клеточной неоднородности нервной системы в связи с хорошо известным фактом, что у позвоночных вся нервная система развивается из эктодермальной закладки. Эти трудности лишь вскользь оговорены в статье замечаниями о возможных смещениях закладок и о независимом происхождении нейронов в разных производных эктодермы. До специального рассмотрения этой стороны вопроса известным утешением может служить указание М. С. Гилярова со ссылкой на Шпемана, что «эмбриологический критерий, выделенный многими исследователями, неадекватен решаемой проблеме гомологии» [3].

В общем, трудности, которые встают на пути работы по систематизации нейронов, не следует переоценивать. Задача вовсе не состоит в том, чтобы

разложить все нейроны всех животных по каким-то полкам. Для начала достаточно определить руководящий принцип, и принцип, защищаемый в этой статье, состоит в том, что общностью свойств обладают нейроны одинакового происхождения.

Из списка литературы

- [3] *Гиляров М. С.* Современные представления о гомологии // Успехи совр. биол. 1964. Т. 57. № 5. С. 300–316.
- [15] *Sakharov D. A.* Cellular aspects of invertebrate neuropharmacology // Ann. Rev. Pharmacol. 1970. Vol. 10. P. 335–352.

1983

Нейротрансмиттер интегрирует мишени

*[Тезисы доклада на симпозиуме «Физиологические механизмы
детерминированных поведенческих реакций»]*

САХАРОВ Д. А. Организация гетерогенных нейронных
систем // XIV съезд Всесоюзного физиологического общества.
Тезисы докладов. Л.: Наука, 1983. Т. 1. С. 175–177.

При изучении клеточных механизмов поведения широко используют простые нервные системы беспозвоночных. В докладе на материале брюхоногих моллюсков рассматривается вопрос о роли клеточной гетерогенности в механизме управления поведением.

Свойство гетерогенности присуще всем реальным нервным системам. Более того, любая локальная нейронная система, выполняющая функцию управления, гетерогенна, то есть образована качественно разными клетками, специфичность которых выражается в способности продуцировать секрет определенного химического состава.

Рассмотрим пример конкретного поведения — «реакцию пробуждения» моллюска (нашим объектом служила виноградная улитка, сравнимые данные имеются для других гастропод). Улитку, находящуюся в состоянии спячки или укрывающуюся в раковине вследствие защитного рефлекса, можно побудить к деятельности подходящим раздражением. При этом наблюдается интегрированная поведенческая реакция, в которой различимы отдельные компоненты: включение генератора локомоции; включение генератора ритмических пищедобывательных движений радулы и глотки; расслабление ретракторов, втягивавших ногу и щупальца; активация секреции слизи, необходимой для ползания по субстрату; учащение сердцебиений и т. д. Важнейший и остававшийся до сих пор незамеченным результат исследования клеточных механизмов заключается в том, что все компоненты этого поведенческого ответа обязаны посредничеству одного и того же медиаторного вещества — серотонина (5-НТ). При этом 5-НТ, секретируемый специфическими нейронами, управляет своими клеточными мишенями как контактно, так и дистантно: эффект 5-НТ на нейронный генератор жевательной моторики описывается в понятиях синаптической передачи, но при действии на некоторые другие мишени 5-НТ выступает в роли нейрогормона.

Из анализа клеточных механизмов следует, что 5-НТ является здесь фактором, интегрирующим поведение. Эта интегративная функция не обязательно осуществляется на каком-то определенном уровне иерархической структуры нервной системы моллюска: она реализуется и на уровне нейро-эффекторной передачи (как, например, в случае управления сердцебиениями), и на уровне командного нейрона (управление моторикой радулы), и т. д. Существенно, что отдельные системы, участвующие в выполнении рассматриваемого поведенческого акта, в том или ином звене обеспечены такими рецепторами 5-НТ, которые позволяют этим системам отвечать на 5-НТ синергично. Разнообразие клеточных рецепторов 5-НТ и специфическое распределение этих рецепторов служат, таким образом, тому, чтобы разные клетки и органы участвовали в целостном поведении согласованно.

По нашей интерпретации, адекватные стимулы, вызывающие «реакцию пробуждения», посредством сенсорных клеток активируют 5-НТергические нейроны, вслед за чем 5-НТ становится фактором, определяющим поведенческий ответ на раздражение. В эксперименте активацию 5-НТергических нейронов можно имитировать введением 5-НТ в полость тела улитки: экзогенный 5-НТ вызывает хорошо скоординированное поведение, подобное «реакции пробуждения».

Интеграцию поведения улитки серотонином мы склонны рассматривать как пример широко распространенного класса явлений. Имеются разные основания считать, что другие продукты нейронной секреции принимают аналогичное участие в механизме управления поведением в простых нервных системах беспозвоночных. Известная амбивалентность всех медиаторных веществ становится понятной в контексте рассматриваемого механизма интеграции: нейротрансмиттер, оказывающий только возбуждающее или только тормозящее действие на разные мишени, не был бы способен выполнять роль интегрирующего фактора.

Идеализуя, поведенческий репертуар можно представить как набор синергических паттернов, каждый из которых управляется специфическим медиаторным веществом (точнее, продуктом нейронной секреции, способным действовать и контактно и дистантно). Такое представление о функционировании идеальной нейронной системы можно выразить формулой: один медиатор — одна синергия. Тогда гетерогенность нейронной системы становится мерой разнообразия поведения.

Сказанное касается простых нервных систем беспозвоночных, но сходным образом можно оценивать значение клеточной гетерогенности для сложных нейронных образований, таких как мозг млекопитающего, где те же рассуждения приложимы к локальным блокам нейронов. Идеализированная таким способом локальная нейронная система (например, модуль коры головного мозга) функционирует паттернами активности, при этом разно-

образе паттернов (т. е. возможных состояний системы) определяется химической гетерогенностью источников секреции (т. е. афферентных входов и собственных интернейронов).

Предлагаемая идеализация позволяет концептуализировать явление химического разнообразия нейронов и синапсов, на этой основе могут строиться теоретические модели гетерогенных нейронных систем.

1985

Бессинаптическая идеализация нейронного ансамбля

[Доклад на конференции «Простые нервные системы»]

САХАРОВ Д. А. Синаптическая и бессинаптическая модели
нейронной системы // Простые нервные системы.

Ч. 2. Казань: КГУ, 1985. С. 78–80.

В каждом локальном участке нервной ткани осуществляются быстрые, контактные взаимодействия между нейронами, традиционно описываемые в понятиях химического синапса. Изучение нейробиологической реальности на материале простых нервных систем позволяет переосмыслить основной постулат синаптической концепции — представление о синапсе как канале связи между нейронами. Концепцию анатомических (т.е. синаптических) каналов связи предлагается рассматривать как идеализацию, т.е. предельный, а не общий случай; в качестве противоположного теоретического предела выдвигается представление об идеальной бессинаптической системе, в которой избирательность контактных взаимодействий обеспечивается гетерохимичностью системы и химическими каналами связи. (Под идеализацией здесь подразумевается известный прием анализа, когда рассматривают теоретическую модель объекта, пренебрегая какими-то из его реальных свойств.)

Рассмотрим обе идеализации на примере системы из трех нейронов — А, Б и В, связанных таким образом, что система функционирует как трехфазный генератор (рис. 1). Нейрофизиологическая феноменология такого рода характерна для реальных нейронных систем (в частности, для нейрональных генераторов ритмической мышечной активности). Интерпретируя, как это принято, такие системы в понятиях синапса, им приписывают свойство анатомической упорядоченности, связывая так наз. постсинаптические потенциалы и упорядоченную нейронную активность с наличием специфических контактов, как это сделано на рис. 2. По синаптической модели, сферой действия медиатора является синаптическая щель — компартмент межклеточного пространства, входящий в состав анатомического канала связи, синапса. Эта особенность модели позволяет пренебрегать разнообразием медиаторов: для функционирования рассматриваемой (рис. 2) и любой другой, сколь угодно сложной, нейронной системы необходим и достаточен один ме-

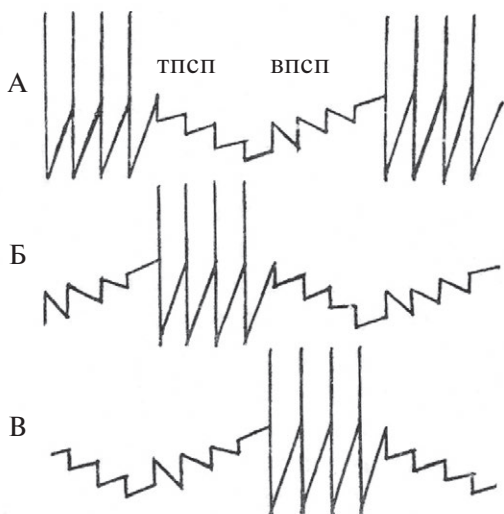


Рис. 1

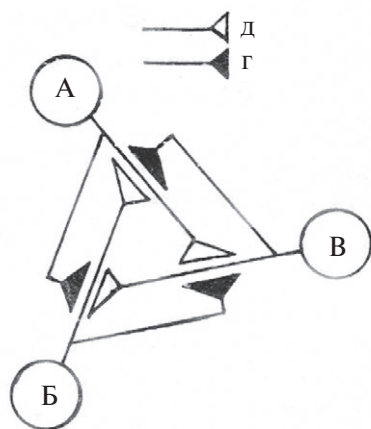


Рис. 2

где д — деполяризирующее окончание,
г — гиперполяризирующее окончание

диатор. В самом деле, при описании нейронных систем знаниями о химизме нейронов принято пренебрегать как несущественными.

Предположим теперь, что система лишена специфических контактов: вся поверхность каждого из трех нейронов наделена одинаковыми секреторными и рецепторными свойствами, отростки контактируют случайным образом, переплетаясь в общем, не разделенном на компартменты, внеклеточном жидком матриксе. Сможет ли такая бессинаптическая система по-прежнему функционировать так, как показано на рис. 1? Сможет — при условии, что каждый из трех нейронов выделяет собственный медиатор и имеет нужный тип рецепторов к медиаторам двух других нейронов.

Если медиаторы клеток А, Б и В обозначим как $\underline{a}$, $\underline{b}$ и $\underline{v}$; рецепторы к $\underline{a}$, обеспечивающие де- и гиперполяризацию, как соответственно P_{δ}^a и P_{ϵ}^a и т. п., то эту гетерохимическую нейронную систему можно записать следующим образом:

$$A (a, P_{\epsilon}^a, P_{\delta}^a); B (b, P_{\delta}^b, P_{\epsilon}^b); B (v, P_{\delta}^v, P_{\epsilon}^v).$$

Такая запись содержит столь же полные сведения о специфических связях, обеспечивающих фазировку активности нейронов рассматриваемой системы, как и рис. 2, но содержание этих двух записей существенно различно. Бессинаптическая модель, в отличие от синаптической, составлена из качественно разнородных клеточных элементов (и в этом смысле подобна

реальным нейронным системам, которые всегда гетерогенны); это усложнение сопряжено с такими преимуществами, как простота конструкции (неструктурированный, анатомически не упорядоченный нейропиль, плексус и т. п.) и простота управления (медиатор выполняет роль фактора, интегрирующего систему в целом). Интегративную функцию медиаторных веществ, присущую бессинаптической модели, трудно продемонстрировать на высших животных, в мозге которых эта функция может быть разной в разных участках нервной ткани. Вместе с тем у просто организованных животных эта функция может иметь специфическое выражение на поведенческом уровне. Действительно, интеграция поведения медиаторными веществами показана нами и другими авторами для ряда беспозвоночных. Эти данные указывают на близость реальных нервных систем (по крайней мере, у беспозвоночных) к бессинаптической модели.

1986

Поведенческий выбор диктуется трансмиссивным балансом

[Фрагменты статьи]

Сахаров Д. А., Каботянский Е. А. Интеграция поведения
крылоногого моллюска дофамином и серотонином //
Журн. общ. биол. 1986. Т. 47. С. 234–245.

Нервная система в целом и даже любая локальная нейронная система всегда гетерохимична, т. е. построена из нервных клеток, продуцирующих разные медиаторы. Статья посвящена модели, перспективной для изучения механизмов, посредством которых нейроны, различающиеся по своему медиаторному химизму, объединяются в систему.

О состоянии управляющей системы легче всего судить по конечному результату ее деятельности — поведению животного. В этом отношении удобны просто устроенные нервные системы беспозвоночных, у которых во многих случаях определенным поведением управляют определенные ганглии. Такой ганглий можно в первом приближении принять за локальную нейронную систему. Ганглии беспозвоночных всегда гетерохимичны и у многих форм построены из относительно небольшого числа идентифицируемых нейронов, что делает возможным дальнейший анализ клеточных механизмов наблюдаемого поведения.

Этими преимуществами обладает объект данного исследования — крылоногий моллюск *Clione limacina* L. (Pteropoda), у которого, как будет показано ниже, четко представлено явление интеграции поведения индивидуальным медиаторным веществом. <...> Ранее одним из нас было показано, что у <...> клиона, или морского ангела, ритмические машущие движения локomotorных органов — крыльев, или пароподиев, управляются автоматическим моторным центром, расположенным в pedalных ганглиях, и сохраняются в препарате, состоящем только из крыла и pedalного ганглия [8]. <...> Свои поиски в этом направлении мы начали с анализа роли двух нейрональных аминов — дофамина и серотонина — в управлении поведением клиона. <...> Представлялось естественным в качестве первой задачи выяснить роль этих медиаторных аминов в поведении, связанном с реальным плаванием. Мы использовали не только сами медиаторы, но и их метаболитические предшественники, а также некоторые другие нужные для анализа вещества.

Предварительные результаты данной работы были коротко опубликованы ранее [3, 4].

<...> В относительно простом моторном поведении клиона различимы фоновое плавание и его изменения, вызываемые определенными стимулами или возникающие спонтанно и выражающиеся либо в угнетении, либо в активации плавания. <...> При фоновом плавании клион благодаря ритмическим движениям крыльев держится вертикально в том или ином слое воды или медленно перемещается, преимущественно в вертикальном направлении. <...> Угнетение локомоции наблюдается при тактильном раздражении передней части тела — головы, тактильных щупалец, крыльев, рудиментарной ноги <...>. При этом происходит отведение раздражаемого участка и кратковременная, длящаяся несколько секунд остановка крыльев, вследствие чего клион опускается в нижние слои воды. Такое поведение <...> регулярно наблюдается при соприкосновении тактильных щупалец плавающего клиона с поверхностной пленкой. <...> Фоновое плавание активируется при охоте и при нанесении тактильного раздражения на заднюю часть тела; в обоих случаях частота взмахов увеличивается в 1,5–2 раза и животные начинают перемещаться в направлениях, отличных от вертикального. <...> Естественным стимулом, вызывающим активацию плавания при охоте, является контакт головы клиона с жертвой, при этом резкое увеличение локомоторной активности сопровождается изгибанием туловища, благодаря чему моллюск плавает кругами, и выбрасыванием трех пар ловчих щупалец, которые при фоновом плавании втянуты в особые головные карманы. По наблюдениям Н. П. Вагнера [2], стремительные горизонтальные перемещения клионов имеют место при охоте за жертвой и в природных условиях. Активация плавания при тактильном раздражении хвоста — типичное проявление поведения, называемого активным избеганием. Нередко у клионов наблюдаются спонтанные эпизоды активированного плавания.

Таким образом, угнетение и активация плавания возникают у клиона спонтанно или в ответ на специфические стимулы; во втором случае эти изменения локомоторного поведения являются составной частью защитного (пассивное и активное избегание) или пищевого поведения. <...>

Обсуждение

Рассмотрение полученных результатов начнем с констатации факта, представляющего наиболее важным: медиаторное вещество, будучи введенным в организм моллюска, оказывает согласованное действие на разные эффекторы, что выражается хорошо скоординированным целостным поведенческим ответом животного.

Такой ответ представляет собой составную часть нормального поведенческого репертуара клиона: этот активный пелагический хищник может находиться и в пассивном состоянии, которое мы получаем у него инъекцией дофамина, и в состоянии охоты за жертвой, для получения которого нужно инъецировать серотонин.

<...> Каковы взаимоотношения между двумя исследованными механизмами интеграции поведения — дофаминергическим и серотонинергическим? (Мы сознаем, что управление поведением включает множество других медиаторных интеграций, но для их обсуждения пока нет материалов.)

Проще всего было бы представить, что каждый из двух механизмов действует независимо от другого, вызывая специфический ответ системы, исходя не находящейся под контролем этих двух биогенных аминов. Иначе говоря, рабочую гипотезу можно было бы сформулировать примерно так: фоновое поведение определяется только эндогенными свойствами управляющей системы, но при сенсорной или спонтанной активации соответствующих входов происходит секреция дофамина или серотонина и вызванное этой секрецией изменение поведения.

Принятию этой гипотезы препятствуют некоторые наблюдения. Во-первых, отчетливый сдвиг поведения происходит только при усилении синтеза какого-то из двух медиаторов. Во-вторых, выраженный поведенческий эффект дает блокада рецепторов, при этом, блокируя рецепторы дофамина, мы выявляем серотонин-зависимые поведенческие эффекты. Охота, вызванная эргометрином или метилэргметрином, особенно демонстративна в этом отношении.

Факты заставляют думать, что *поведение моллюска в каждый момент определяется балансом двух медиаторов — соотношением между тем, как дофамин активирует свои, а серотонин свои рецепторы*. При этом, как выяснилось выше, эндогенному медиатору доступны те же мишени, которые доступны медиатору, введенному извне, т.е. все клеточные мишени, обладающие рецепторами к данному медиатору. Чтобы удовлетворять этим условиям, *управляющая система, построенная из клеток разного медиаторного химизма, должна иметь общее, не разделенное на компартменты внеклеточное пространство, доступное каждому медиатору, и состояние системы должно определяться медиаторной ситуацией, складывающейся в каждый момент времени в этом генерализованном пространстве*.

Для детализации этих представлений, сформулированных здесь в самой общей форме и обсужденных ранее [9, 10], необходимо анализировать рассмотренные механизмы химического управления поведением, пользуясь методами клеточной нейрофизиологии и нейрохимии. Клион, несомненно, является весьма удачным объектом, позволяющим эффективно исследовать клеточные механизмы поведения, интегрируемого медиаторными веществами.

Из списка литературы

- [2] Вагнер Н. П. Беспозвоночные Белого моря. СПб., 1885. Т. I.
- [3] Каботянский Е. А., Сахаров Д. А. Моноаминергическое управление эффекторами у морского ангела // Физиология медиаторов: периферический синапс. Казань, 1984. С. 109–111.
- [4] Каботянский Е. А., Сахаров Д. А. Механорецепторная функция катехоламинергических нейронов крылоногого моллюска // Физиология и биохимия медиаторных процессов. Ч. 1. М.: Наука, 1985. С. 139.
- [8] Сахаров Д. А. Об автоматизме pedalных ганглиев у крылоногого моллюска (*Clione limacina* L.) // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. 1960. № 3. С. 60–62.
- [9] Сахаров Д. А. Организация гетерогенных нейронных систем // XIV съезд Всес. физиол. о-ва. Т. I (рефераты лекций, тез. докл.). Л.: Наука, 1983. С. 175–177.
- [10] Сахаров Д. А. Наука о мозге — нейробиология // Актуальные проблемы биологической науки. М.: Просвещение, 1984. С. 68–100.

2004 Центральные генераторы гетерохимичны

[Тезисы доклада на семинаре «Мозг» 23 марта 2004 г.]

Сахаров Д. А. Уроки малых сетей

https://www.youtube.com/watch?v=QrTdStx12Ys&index=5&t=0s&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

Уже не удивляет, что нейронам человека и, к примеру, червя присущи общие физиологические механизмы. Универсальны и механизмы межнейронных взаимодействий, в которых используется стандартный набор сигнальных молекул. Поэтому понятен соблазн распространить идею универсальности на правила, по которым нервная система осуществляет функции управления и координации. В 60-х гг. утвердилась мысль, что кратчайший путь к выяснению этих правил — полный нейрофизиологический анализ небольшого клеточного ансамбля, управляющего простой, понятной, самостоятельной частью моторного поведения. Перебор предложенных вариантов позволил международному клубу заинтересованных групп сконцентрировать усилия на нескольких избранных управляющих системах такого рода. Все они квалифицируются как Central Pattern Generators (CPGs) — центральные генераторы упорядоченной активности. Список включает CPGs, которые управляют локомоцией крылоногого моллюска *Clione limacina* и пиявки, избегательным плаванием морских слизней *Tritonia* и *Pleurobranchaea*, а также моторикой буккального аппарата ряда «модельных» гастропод и стоматогастрического аппарата десятиногих раков. (Последняя в списке модельная система обнаружила максимальные общефизиологические потенциалы.) Опыт изучения этих нейробиологических моделей дает пищу для обобщений. Ранние представления о CPG сложились под впечатлением уникальности клеточных элементов ансамбля. Казалось, что свойства каждого нейрона не просто уникальны, но постоянны в своей уникальности, от чего и структура сети постоянна. Исследования последних лет внесли существенные поправки. Становится уместным говорить о способности отдельного нейрона включаться в состав разных сетей, о репертуаре функций отдельной сети, короче, о нейронном ансамбле как динамичной системе. Свой сегодняшний взгляд на предмет докладчик выражает следующими тезисами.

- [1] Физиология CPG не укладывается в рефлекторную доктрину, но хорошо соответствует натуралистическим постулатам этологии об эндогенных поведенческих программах, релизерах и т. п.
- [2] Фактором, ответственным за внесение упорядоченности в активность CPG, является гетерохимизм. Репертуар состояний обеспечивается набором сигнальных молекул, секретируемых как собственными элементами сети (напр., транмиттер фазы), так и афферентными входами (напр., транмиттер реконфигурации, стоп-транмиттер).
- [3] Мишенью нейротранмиттера является сеть как целое. Этому соответствует «безадресное» (зональное) размещение мест секреции.
- [4] Ответы компонентов сети на индивидуальный транмиттер или смесь сигнальных молекул синергичны (взаимно-согласованы). Это обеспечивается наличием разных рецепторов к одному транмиттеру.
- [5] При транмиттер-специфической реорганизации ансамбля в сеть иной конфигурации, наряду с тривиальными де- и гиперполяризующими эффектами транмиттера, существенное значение имеют такие эффекты, следствием которых является устойчивое изменение свойств нейрональной мембраны (напр., появление или исчезновение эндогенных волн, платовых потенциалов, послеспайковой гипер- или деполяризации и т. п.).
- [6] У близко- или даже отдаленно-родственных организмов гомологичное поведение управляется гомологичными сетями, построенными из гомологичных нейронов, которые консервативно сохраняют свою транмиттерную специфичность. Клеточные корреляты эволюции управления поведением остаются слабо исследованными.

2010

Трансляция поведенческого контекста

[Аннотация доклада на ученом совете
Института биологии развития РАН, 2011]

Дьяконова В. Е. Контекст-зависимый выбор поведения:
нейротрансмиттерные механизмы

Известно, что поведение животного в одной и той же ситуации и даже ответ на один и тот же стимул могут быть разными в зависимости от контекста, т. е. от разнообразных внешних и внутренних факторов: времени суток, температуры, предыдущего опыта, поведенческого состояния и т.д. Существующие описания механизмов контекст-зависимого поведения построены на традиционном для нейрофизиологии представлении о сетевой организации нервной системы, в которой ключевую роль играют электрическая активность и синаптические взаимодействия между нервными клетками. Другой теоретический подход к организации нервной системы предполагает, что ключевую роль играют химические факторы — такие, как множественность нейрональных фенотипов, механизм объемной передачи (*volume transmission*) и интегративное действие нейротрансмиттерных веществ [1, 2]. Под интегративным действием нейротрансмиттеров понимается характерная для объемной передачи ситуация, когда возбуждающие, тормозные и модулирующие, а иногда и гормональные эффекты нейротрансмиттера на разные клеточные мишени складываются в хорошо координированный ответ локальной системы.

Этот подход позволяет сформулировать новую гипотезу в отношении механизмов контекст-зависимого поведения: поведенческий контекст транслируется в контекст химический, а интегративное действие нейротрансмиттеров обеспечивает адекватный ответ нейронального ансамбля. Обоснованию этой гипотезы будет посвящен мой доклад. Собственные исследования проводились на модельных беспозвоночных, представляющих две основные группы первичноротых животных, — сверчке *Gryllus bimaculatus* и моллюске *Lymnaea stagnalis*. В опытах на сверчке изучались нейрохимические механизмы контекст-зависимой агрессии. В опытах на прудовике основное внимание уделялось клеточному анализу контекст-зависимых форм локомоторного и пищевого поведения. Я покажу, что (i) при изменении поведенческого

контекста происходят значимые изменения в интенсивности синтеза и/или высвобождения определенного нейротрансмиттера; (ii) изменением содержания соответствующего нейротрансмиттера можно имитировать действие поведенческого контекста и, наоборот, можно снимать влияние поведенческого контекста подавлением соответствующей нейротрансмиттерной системы; (iii) на клеточном уровне существуют механизмы, обеспечивающие изменение интегративного экстраинаптического высвобождения нейротрансмиттера при формировании поведенческого контекста; (iv) нейрохимический контекст может определять выбор ответа нейронального ансамбля и изолированного нейрона на один и тот же стимул.

Литература

- [1] Сахаров Д. А. Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa* // Журн. общ. биол. 1990. Т. 51. С. 437–449.
- [2] Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биохим. и физиол. 1990. Т. 26. № 5. С. 733–741.

2011

Антирефлекторная революция продолжается

[Доклад на конференции «Когнитивная наука в Москве:
новые исследования»]

САХАРОВ Д. А. Биология мозга накануне смены парадигм // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди, 2011. С. 220–224.

Смена парадигм всегда болезненно воспринималась теми, кому довелось жить и работать в условиях научной революции. Сомнительным утешением служат известные слова Макса Планка: «Новая научная истина не достигает триумфа путем убеждения своих оппонентов и их просветления. Скорее, это происходит оттого, что ее оппоненты в конце концов умирают и вырастает новое поколение».

Автор настоящего сообщения отдает себе отчет в том, что оно может эпатировать какую-то часть профессионального сообщества. В самом деле, такие термины, как *нервный импульс*, *рефлекторная дуга*, *синапс*, *нейронная сеть*, а также их многочисленные производные — *синаптическая передача*, *нейротрансмиттер* и т. п., давно и небесполезно служат нашей науке. Но трудная истина состоит в том, что этот понятийный аппарат на наших глазах превращается из рабочего инструмента в набор дезориентирующих мифологем. Не отвлекаясь от частных текущих задач, мы должны осмыслить концептуальное значение накопившихся эмпирических данных, облегчив себе тем самым преодоление трудностей.

Понятийный аппарат, о котором идет речь, успешно соответствовал парадигме «стимул — ответ» — целостному и внутренне непротиворечивому взгляду на механизмы нервной деятельности. Напомним его содержание фрагментом из свежей версии сетевого учебного текста:

Путь, по которому проходит нервный импульс от рецептора до эффектора (действующий орган), называется рефлекторной дугой. ...Любое раздражение... трансформируется (преобразуется) или, как теперь принято говорить, кодируется рецептором в нервный импульс... Рефлекс является функциональной единицей нервной деятельности. Вся нервная деятельность, как бы она ни была сложна, складывается из рефлексов различной степени сложности, т. е. она является отраженной, вызванной внешним поводом, внешним толчком [1].

Отечественной цитате вторит регулярно обновляемый текст под названием «Neuroscience Core Concepts: The Essential Principles of Neuroscience», размещенный на сайте авторитетнейшего *Society for Neuroscience*:

2b. Action potentials are electrical signals carried along neurons. 2c. Synapses are chemical or electrical junctions that allow electrical signals to pass from neurons to other cells. 3c. The simplest circuit is a reflex, in which a sensory stimulus directly triggers an immediate motor response [2].

Парадигмы живучи. Свои эмоции мы всё еще описываем по Аристотелю («отлегло от сердца»), время суток — по Птолемею («солнце взошло»). Так, вероятно, будет и с ошибочно толкованным нервным импульсом. Умом-то мы давно знаем, что потенциал действия вовсе не бежит *along neurons* и не *pass from cell to cell*; его функция — информировать секреторный конец вытянутой нервной клетки о событиях, происходящих на рецепторном ее конце; но парадигма «стимул — ответ» комфортна для обыденного сознания, и это превращает Essential Principles в собрание неумышленных лукавств.

История рефлекторной доктрины объясняет многое. Свое естественно-научное содержание она обрела в 1850–1852 гг., когда Г. Гельмгольц (1821–1894) определил скорость движения животного электричества по нерву. Этот результат был неосторожно экстраполирован на ЦНС. Функцию биологического субстрата нервной деятельности свели, таким образом, к *проведению электрического сигнала*. Такое толкование нервных процессов изначально хромало, поскольку не уживалось с клеточной теорией, но неловкость устранили допущением, что тонкие ветви отростков нервных клеток сливаются в сером веществе мозга, образуя синцитий (нейропиль) и тем обеспечивая целостность проводника.

Умозрительный нейросинцитий обернулся чередой мучительных компромиссов. Не раз случалось так, что найденный компромисс казался окончательным разрешением противоречий, тогда очередной спаситель парадигмы удостаивался Нобелевской премии: Гольджи (1906) — за непрерывные нейрофибриллы; Кахал (1906) — за клеммы-синапсы; Дейл (1936) — за перенос электрического импульса через щель; Экклс (1963) — за абсурдную, в сущности, передачу торможения возбуждением и за постулат диффузионных барьеров, обеспечивающих надежную адресацию электрического сигнала.

Диффузионные барьеры тоже долго не продержались. В начале 1990-х гг. под натиском данных об экстрасинаптической секреции и рецепции нейротрансмиттеров возникло представление об объемной передаче (*volume transmission*). При *volume transmission*, в отличие от стандартного синаптического механизма, вещества, ответственные за межнейронную коммуникацию, выходят за пределы синаптической щели и диффундируют в экстра-

клеточном пространстве. К 2000 г. относится итоговый сборник, в статьях которого, согласно издательской аннотации, *volume transmission* рассматривается как «новая система коммуникации, комплементарная классической синаптической передаче» [3]. Эта комплементарность пока остается последним компромиссом рефлекторной доктрины.

В развитие экстрасинаптического направления исследований в нашем коллективе была разработана методика, позволяющая дискриминировать между *synaptic* и *volume transmission* (подвижный мультичувствительный биосенсор на основе изолированного нейрона) [4]. Эксперименты с биосенсором не подтвердили синаптической природы протестированных межнейронных взаимодействий, которые считались синаптическими [5, 6]. Если учесть, что до сих пор ни один случай синаптической передачи не был документирован дискриминирующим экспериментом, уместно задаться вопросом: а существуют ли синапсы вообще? Или же они идеализация, теоретический предел диапазона взаимодействий?

Наделяя биологический субстрат нервных процессов пассивной проводящей функцией, парадигма «стимул — ответ» рассматривала в качестве отправной точки сигнала сенсорный конец дуги — и тем вступала в противоречие с исторически более ранним пониманием рефлекса Р. Декартом (1596—1650). Декарт, пусть умозрительно, считал двигательные команды эндогенным продуктом мозга. Сенсорика, согласно Декарту, лишь высвобождает этот спонтанно образующийся продукт из мозга и направляет его к нужному эффектору. Первыми в современной науке правоту такого взгляда признали зоологи-этологи. Окончательным опровержением идеи отраженного сигнала стала проверка заключений этологов методами клеточной нейрофизиологии (нейроэтология).

Наиболее продвинутыми оказались нейроэтологические исследования, посвященные управлению моторными ритмами. Предположение, что фазировка моторного цикла определяется не цепочками рефлексов, а устройством центра, высказывалось еще в 1910-х гг., но прямые и неопровержимые свидетельства были получены только через 50 лет. Возникнув в 1960-х гг., общая физиология центральных генераторов упорядоченной активности (*central pattern generators*, CPGs) неоднократно уточнялась и пересматривалась. На смену первоначальному «wiring» (синаптически организованная сеть жестко связанных между собой нейронов, каждый из которых обладает набором фиксированных свойств) последовательно приходили представления о модулируемых, перестраиваемых и транзиторных нейронных сетях.

В наших исследованиях последних лет упомянутые выше биосенсоры (изолированные нейроны!), будучи помещенными по соседству с CPG, зачастую вели себя так, как если бы они входили в состав паттерн-генерирующей синаптической сети. Таким образом, мы приходим к такому пониманию ор-

ганизации нейронных ансамблей, где главные, ключевые слова — *гетерохимизм* (ассортимент нейрональных фенотипов) и *беспроводная коммуникация* (адресация сигнала специфичностью нейроактивных молекул). Ранняя версия бессинаптической гипотезы была мною сформулирована еще в 1985 г. [7], современное состояние проблемы рассмотрено в работе [8]. Старой парадигме оппонируют и другие существенные понятия, в частности уже упоминавшаяся *спонтанность* (эндогенная природа активности нервных клеток и их сообществ), а также *контекст-зависимость*. Говоря о последней, мы имеем в виду хорошо документированные феномены, когда поведенческим контекстом определяются как свойства индивидуальных нейронов, так и форма самоорганизации нейронов в дееспособный ансамбль. Мы исповедуем рабочую гипотезу, согласно которой интегратором поведенческого контекста служит динамически меняющийся состав локальной межклеточной среды [8]. Включая в себя, помимо иных нейроактивных факторов, сигнальные молекулы проекционных входов, межклетник обеспечивает адаптивный характер поведения.

Назрели вопросы, на которые пока нет ответов. В частности, неясен механизм дискретизации континуума, конкретно — механизм, посредством которого континуум нейроактивных составляющих межклетника обеспечивает ансамблю нейронов возможность выбора из ограниченного репертуара устойчивых выходных паттернов (например, выбор между локомоторными аллюрами).

Представляется правомерным связывать становление хемоцентрической парадигмы с именем Х.С. Коштоянца (1900–1961). Согласно его видению нервных процессов («энзимо-химическая гипотеза»), последние унаследованы мозгом от донервных систем химического управления, представленных у ранних зародышей и у безнервных зрелых организмов. Так называемые химические передатчики нервного возбуждения, утверждал Коштоянц, беря это понятие в кавычки, обеспечивают не сцепление между электрогенезами, а сопряжение между метаболизмами контактирующих клеток [9].

Науковеды утверждают, что завершение научной революции подразумевает широкое принятие новой парадигмы профессиональным сообществом. Эту «субъективную» стадию процесса нашему сообществу еще предстоит пройти. Но объективно революция в нейробиологии уже прошла, старые электроцентрические догмы опровергнуты, исследования в области нейронаук приобрели отчетливо химический характер. Обозначились актуальные задачи, не последней из них стало бы радикальное обновление понятийного аппарата.

Литература

- [1] URL: <http://badis.narod.ru/home/nauka/nervsys/nervsys.html> (дата обращения: апрель 2011).

- [2] URL: http://www.sfn.org/index.aspx?pagename=core_concepts (дата обращения: апрель 2011).
- [3] Volume Transmission Revisited. Elsevier. Progress in Brain Research / Ed. by L. F. Agnati, K. Fuxe, C. Nicholson, E. Sykova. 2000. Vol. 125.
- [4] *Чистопольский И. А., Сахаров Д. А.* Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на высвобождение нейроактивных веществ // Рос. физиол. журн. 2007. Т. 93. С. 1210–1213.
- [5] *Чистопольский И. А., Сахаров Д. А.* Мониторинг volume transmission мультирецепторным биосенсором // Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. С. 91–100.
- [6] *Dyakonova T. L., Dyakonova V. E.* Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release. J. Comp. Physiol. A. 2000. Vol. 196. P. 529–541.
- [7] *Сахаров Д. А.* Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // Простые нервные системы. Ч. 2. Казань, 1985. С. 78–80.
- [8] *Сахаров Д. А.* Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей // Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. С. 7–28.
- [9] *Коштова Х. С.* Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М.: Изд-во АН СССР, 1951.

2015

Мозг не коннектом

[Доклад на конференции «Когнитивная наука в Москве:
новые исследования»]

САХАРОВ Д. А. Нейронная основа мозговых функций:
коннектом versus транскриптом // Когнитивная наука в Москве:
новые исследования. М.: Буки-Веди, 2015. С. 395–400.

Начиная с 1960-х гг. клеточный анализ поведения стал продвинутой областью нейробиологии, и сегодня механизмы, лежащие в основе поведенческих актов, широко исследуются как на уровне индивидуальных нейронов (часто идентифицированных, иногда изолированных), так и на ближайшем надклеточном уровне (паттерн-генерирующие нейронные ансамбли). Экспериментальная психология давно стремится выйти на сравнимые уровни анализа. Новые методы, прежде всего фМРТ и МЭГ, обеспечили психологов знаниями о локализации мозговых структур, вовлеченных в некоторые психические процессы (*neural correlates of mental events*, «новая френология»). Однако на уровне *neuronal correlates* успехи пока скромны.

Перспективным в этом плане представляется развитие подходов, которые придают значение химическому многообразию нервных клеток, участвующих в формировании гетерогенных нейронных популяций и нейроактивной межклеточной среды. Альтернативой выступает направление, которое связывает реальные нервные и психические процессы с идеализированным представлением об их субстрате (предельно редуцированные нейрон и синапс, безликие синаптические веса, однородные нейронные сети и т.п.). Это направление акцентировано амбициозной «когнитивной революцией» и ныне переживает ренессанс.

А была ли революция? Научная революция — дело долгое и мучительное. Согласно общепризнанной теории смены парадигм, разработанной Т. Куном [3], к признанию новой парадигмы профессиональное сообщество склоняется медленно и неохотно. Накопление аномалий в старой парадигме сопровождается чередой половинчатых, компромиссных решений, отодвигающих неизбежное признание. Не мной первым замечено, что события, имевшие место 11 сентября 1956 г., на второй день некоего симпозиума в МТИ, оха-

рактеризованные участниками как когнитивная революция или как ее начало [11], не обладают ни одним из признаков научной революции.

Если не революция, то — что? Революционеры не скрывают, что ими двигало недовольство бихевиоризмом. Это была региональная, чисто американская коллизия — только в США бихевиоризм мешал развитию психологии. Подлинной революцией в мировой науке о мозге стало бы широкое признание химической парадигмы и окончательный отказ от изрядно потрепанной электрической парадигмы [4, 5], которая доминирует с незапамятных времен [8]. В этом контексте статус «когнитивной революции» прост: она — очередной компромисс, продлевающий агонию «проволочного мозга». Именно поэтому формула когнитивизма «мозг как компьютер» столь похожа на давно забытую формулу «мозг как телефонная станция»: в обеих формулах отражены преходящие достижения инженерной мысли и проигнорирована биология.

Элементная база. Телефонная станция, современный компьютер и другие рукотворные устройства, в которых усматривали сходство с мозгом, едины в том, что они имеют качественно однородную элементную базу, обеспечивающую бесперебойность электрических процессов. Но элементная база живого мозга разнородна. Это фундаментальное отличие должно мотивировать каждого, кто стремится понять природу ресурсного потенциала, демонстрируемого мозгом человека.

Мне пишет друг, выдающийся математик: «Как мозг Каспарова решает задачу эффективной игры в шахматы, играя на уровне хорошего компьютера? Вопрос этот потому меня мучает, что алгоритмы выбора хорошего хода нам давно известны, ресурсы, используемые этим компьютером, чтобы играть в реальном времени, нам тоже хорошо известны: электронный противник Каспарова Deep Blue мог анализировать 2–3 миллиона шахматных позиций в секунду. То есть компьютер сочетает неправдоподобную организацию параллельных вычислительных процессов с недостижимой скоростью выполнения каждого из них. Даже если постулировать, что мозг Каспарова на полную катушку использует синаптические связи между нейронами, его ресурсы и ресурсы компьютера разделены пропастью, а если добавить твою химию, то всё становится полной загадкой».

Не в химии ли и кроется разгадка?

Гетерохимизм — не излишество. Приведу пример из нашего лабораторного опыта. Некая нервная клетка деполяризуется нейротрансмиттером А и гиперполяризуется нейротрансмиттером Б, но действие смеси А и Б не соответствует сумме эффектов А и Б, оно неожиданно новое — смесь вызывает

у клетки пачечную активность [2]. Возникает качественная надбавка к тому, что может А и может Б, — *надбавленное свойство* («emergent property» английской литературы).

Мозг — это арена постоянных взаимодействий между эндогенно активными, химически разнородными секреторными клетками (биологическими нейронами). Они соединяются в ансамбли для принятия совместных решений, обеспечивающих бесперебойное функционирование организма. В пределах ансамбля продукты нейронной секреции действуют контактно («синапсы») и дистантно, а также фазически («синаптическая передача») и тонически (в составе транзиттерного «бульона» межклеточной среды). Электричество, как правило, выполняет вспомогательную функцию, сопрягая спайковым разрядом поляризацию рецепторного участка вытянутой нервной клетки с секрецией на ее отдаленном конце. Выходной паттерн ансамбля эмерджентен по отношению к активности индивидуальных нейронов: здесь тоже надбавка, тоже новое качество. Логично предположить, что феномен надбавленности (эмерджентности) возникает при каждом переходе от нижних уровней системной иерархии к высшим. Если так, то Каспаров играл на равных с компьютером благодаря тому, что ресурс мозга был счастливо преумножен системными надбавками.

Метафорика мозга. Компьютерная метафора началась и закончилась коннектомом, на который выделялись большие деньги и возлагались большие надежды. Но коннектомика разочаровала даже оптимистов, в лучшем случае она проясняет картину межцентральных проекций, но объяснить механизмы на уровне нейрона и межнейронных взаимодействий ей не дано. Пример: нервная система *Caenorhabditis elegans* содержит всего 302 нейрона, но даже полное описание всех 7000 контактов в коннектоме этого червя не обернулось пониманием механизмов управления, которые, как выяснилось, существенно базируются beyond the connectome [7]. То же подтверждается на более сложных нейробиологических моделях, вследствие чего «Beyond the Connectome» становится популярным слоганом [10].

Предлагаю альтернативную метафору мозга — транскриптом. В приложении к отдельной клетке это понятие означает совокупность транскриптов всех генов, экспрессирующихся в ней в определенные моменты функционирования, то есть контекст-зависимо. Транскриптом определяет и связи клетки (куда тянуть отростки), и ее химизм (экспрессия генов, отвечающих за нейротрансмиттеры и за рецепторы к сигнальным молекулам). Короче, он дает наиболее полное описание фенотипических свойств нейрона в конкретный момент времени. Для нас существенно, что у каждого нейрона свой транскриптом, и это красиво показано на гетерохимической нейронной популяции мозга аплии [11]. Метафора утверждает приоритет химии над

электричеством и привлекает внимание к таким свойствам субстрата, которые долго считались несущественными.

Иногда в качестве метафоры мозга я называл сердце [6]. Достоинства сердечной метафоры — эндогенная генерация активности и адаптивность. Когда сравниваешь влияние эмоций на сердцебиения с тем, как ментальная сфера контролирует саккадические движения глаз, поражает сходство фундаментальных механизмов. Но у сердечной метафоры есть важный недостаток — в сердце невятно выражена гетерогенность клеточного субстрата, столь важная для понимания мозга. Сердечная метафора может найти применение в учебном процессе, а транскриптомная — при планировании исследовательских задач.

Нейроэтология — территория опережающего развития в науке о мозге. Несводимость реальных нервных клеток к формальному нейрону, а реальных гетерохимических ансамблей — к искусственным нейронным сетям делает необходимой реабилитацию биологических подходов. В этом плане привлекателен опыт нейроэтологии. В частности, обсуждается, хотя и не очень бурно, как приложить знания, полученные при изучении центральных генераторов моторного паттерна, к анализу психических явлений [9, 6]. Нейроэтология вообще существенно продвинута в сравнении с другими дисциплинами нейробиологического цикла, где еще живуча рефлекторная доктрина, которую экспериментально опровергли именно нейроэтологи [13]. Нейроэтология видит мозг не реактивным (стимул — обработка входной информации — выходная активность), а активным (эндогенные генераторы, модулируемые входами). Оправдались нейроэтологические подходы к решению некоторых прикладных задач — таких, как реабилитация центральных генераторов локомоции при травме спинного мозга. Назову несколько фундаментальных задач. Как формализовать нейроактивный межклеточный «бульон», состав которого влияет на принятие решения о выборе моторной (и ментальной?) программы? Как реализуются в психических процессах древнейшие донервные механизмы регуляции, консервированные и диверсифицированные эволюцией [1]? Как свойства индивидуальных нейронов реализуются в механизме самоорганизации и реорганизации паттерн-генерирующих нейронных ансамблей? Решение задач такого рода несовместимо с редукционистскими представлениями о субстрате мозговых процессов.

Выражаю признательность Д. Д. Воронцову, В. Е. Дьяконовой, Т. А. Коршуновой, Ю. И. Манину и анонимному рецензенту, чьи советы я учел в финальной версии этого текста.

Литература

- [1] Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л., Щербакова Т. Д. Эволюционные и нейрохимические предпосылки влияния двигательной активности на когнитивные функции // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди, 2013. С. 113–117.
- [2] Дьяконова Т. Л. Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // Нейрофизиология. 1991. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- [3] Кун Т. Структура научных революций. М., 1975.
- [4] Сахаров Д. А. Биология мозга накануне смены парадигм // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди, 2011. С. 220–224.
- [5] Сахаров Д. А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журн. общ. биол. 2012. Т. 73. № 5. С. 334–348.
- [6] Сахаров Д. А. “Cognitive pattern generators”: от идеи к исследованию. Лекция на 6 Международной конференции по когнитивной науке (2014). URL: <http://www.youtube.com/watch?v=YJyJ4jUCzy4>
- [7] Bargmann C. I. Beyond the connectome: How neuromodulators shape neural circuits. Bio-essays. 2012. Vol. 34. P. 458–465.
- [8] Clower W. T. The transition from animal spirits to animal electricity: a neuroscience paradigm shift // J. Hist. Neurosci. 1998. Vol. 7. No. 3. P. 201–218.
- [9] Graybiel A. M. The basal ganglia and cognitive pattern generators // Schizophr. Bull. 1997. Vol. 23. No. 3. P. 459–469.
- [10] Kopell N. J., Gritton H. J., Whittington M. A., Kramer M. A. Beyond the connectome: the dynamome. Neuron. 2014. Vol. 83. No. 6. P. 1319–1328.
- [11] Miller G. Cognitive revolution: a historical perspective // Trends in Cognitive Sciences. 2003. Vol. 7. No. 3. P. 141–144.
- [12] Moroz L. L., Edwards J. R., Puthanveettil S. V., Kohn A. B., Ha T., Heyland A., Knudsen B., Sahni A., Yu F., Liu L., Jezzini S., Lovell P., Iannucculli W., Chen M., Nguyen T., Sheng H., Shaw R., Kalachikov S., Panchin Y. V., Farmerie W., Russo J. J., Ju J., Kandel E. R. Neuronal Transcriptome of Aplysia: Neuronal Compartments and Circuitry // Cell. 2006. Vol. 127. No. 7. P. 1453–1467.
- [13] Mulloney B., Smarandache C. Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience. Front. Behav. Neurosci. 2010. Vol. 4. No. 45. P. 1–8.

2016

Мультитрансмиттерность доступна моделированию

*[Комментарий к докладу Л. Ю. Жиликовой
на VII Международной конференции по когнитивной науке,
Светлогорск, 20–25 июня 2016 года // Новости биологии развития
(сайт ИБР РАН URL: <http://idbras.comcor.ru/?show=content44>;
дата обращения: 07.07.2016)]*

Дьяконова В. Е. Сделан первый шаг на пути
к математическому моделированию «разноцветного» мозга.

Среди многих интересных и концептуальных сообщений на седьмой конференции по когнитивной науке хочется отметить доклад, который, с моей точки зрения, может стать началом для действительно нового и, главное, адекватного с биологической точки зрения подхода к математическому моделированию нервной системы.

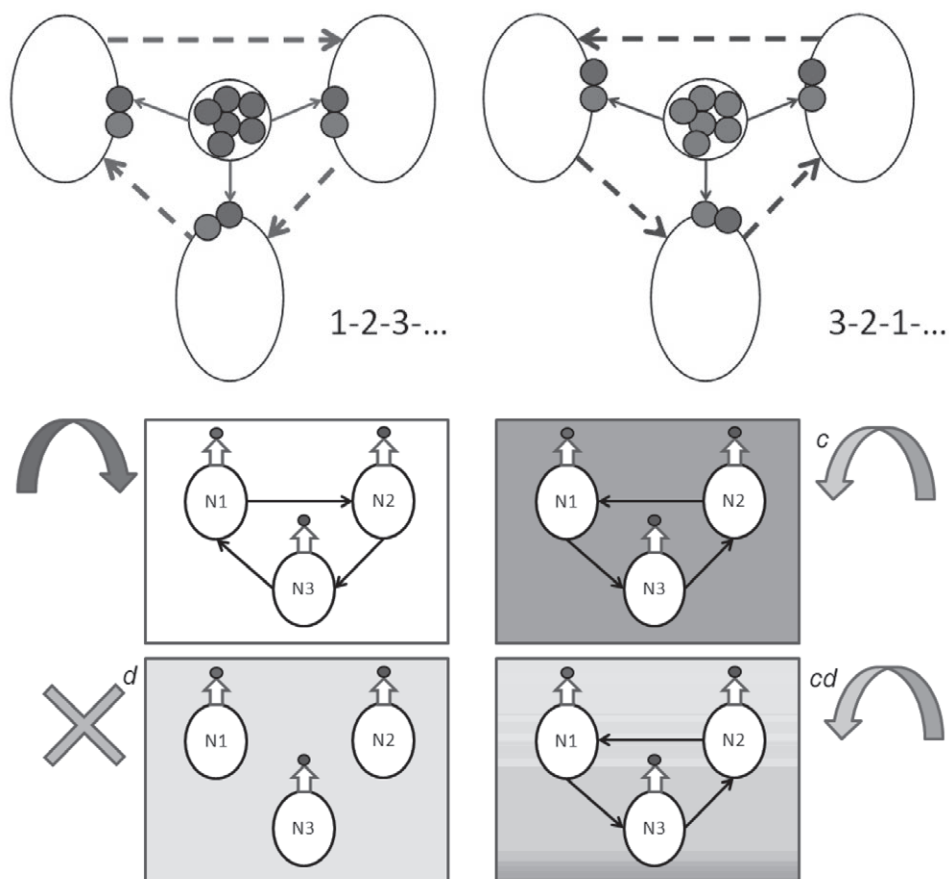
На протяжении многих лет основной парадигмой в моделировании мыслительных и поведенческих процессов является коннекционизм — подход, в котором модель представляет собой сложную сеть из связанных между собой относительно простых и одинаковых элементов. Наиболее распространенная форма коннекционизма — искусственные нейронные сети, в которые объединены формальные нейроны. Модель формального нейрона и нейронной сети была предложена У. Маккалоком и У. Питтсом еще в 1943 г. [8]. В то время многие важные свойства нейронов не были открыты. Математически, формальный нейрон — это пороговый элемент с единственным выходом, функция активации которого зависит от линейной комбинации всех входных сигналов. Нейронные сети успешно применяются в распознавании образов, классификации, кластеризации, прогнозировании, решении ряда вычислительных и оптимизационных задач. Появившиеся в последнее десятилетие «сложные сетевые модели» были успешно применены для описания связей во многих биологических и социальных системах, включая сети мозга, где получили название «структурная и функциональная коннектомика» [6, 7].

Однако искусственные нейронные сети и структурная коннектомика всё еще имеют очень мало общего с процессами, происходящими в живых нервных системах. Эти модели основываются на идее «проводочного мозга», в котором он представляется электрической сетью с жестко заданной топологией, которая образуется проводами, соединяющими одинаковые «пассивные» нейроны. Многие важные свойства, присущие живым нейронным сетям, в таких терминах описать невозможно. Современные исследования

свидетельствуют о том, что (1) нейроны не одинаковы — они являются трансмиттер-специфическими; (2) большинство нейронов способны генерировать собственную электрическую активность, а не только в ответ на возбуждающий внешний сигнал; (3) выброс трансмиттеров происходит в общее межклеточное пространство, а не только в синаптическую щель; (4) перестройка топологии сетей и изменение режимов активности нейронов происходят *ad hoc* — под действием разных нейротрансмиттеров [1, 4, 5].

Л. Жиякова (ИПУ РАН) предложила математическую модель, которая развивает концептуальную модель гетерохимического генератора, предложенную еще тридцать лет назад Д.А. Сахаровым [3]. Модель учитывает принципиальные для функционирования реальной системы свойства биологических нейронов. Ее формальный нейрон обладает не только электрическим зарядом, но и химическими входами (рецепторами к разным нейротрансмиттерам) и химическим выходом (секретируемый нейротрансмиттер). Нейроны в этой модели «разноцветны», отличаются по входам и выходам, т.е. секретируют разные нейротрансмиттеры и по-разному реагируют на разные химические сигналы. Кроме того, они «не пассивны», обладают собственной, а не только вызванной активностью. Сеть из таких нейронов названа гетерогенной нейронной сетью. При этом термин «сеть» не означает наличия лишь электрических связей — любая химическая связь в ней может быть отражена теми же математическими средствами. Каждый значимый в этой сети трансмиттер может выделить свою подсеть. Переключение между сетями производится с учетом пороговых характеристик. Модель, обладающая такими свойствами, порождает сети с топологией, способной динамически изменяться при изменении концентраций тех или иных трансмиттеров в среде.

Уже сформулирована модель для простого моторного генератора (3 нейрона, 3 фазы ритма, 2 внутренних и 2 внешних нейротрансмиттера, способность к перестроению). Эта модель соответствует реальным биологическим характеристикам известных центральных генераторов паттерна (*Central Pattern Generators*). В частности, появление «эндогенной активности» нейронов автоматически привело к доминированию тормозных (как в биологических генераторах), а не возбуждающих (как в прежних сетевых моделях) связей. Трансмиссивно-специфические перестройки сходны с наблюдаемыми в реальности благодаря наличию межклеточной среды и разноцветного нейромодуляторного фона. И наконец, жесткие синаптические связи оказались не необходимыми для работы модели, такой генератор «связан» химически изначально, что соответствует реальному онтогенезу нервной системы, в которой нейротрансмиссивная специфичность задается до установления синаптических связей. Помимо перечисленных преимуществ, модель дала ответ на частный нейробиологический вопрос: как трехфазный генератор может работать не на трех, а на двух нейротрансмиттерах?



Основная работа — еще впереди. На сегодняшний день важно то, что шаг в этом необходимом и правильном направлении наконец сделан. Нейробиологи и медики могут надеяться на биологически адекватное математическое моделирование реальных нейронных взаимодействий. А поскольку уже есть первые попытки создания физических аналогов хемочувствующих и хемосекретирующих нейронов для протезирования нервной системы, появляется вероятность использования гетерогенной нейронной сети не только в фундаментальной, но и в прикладной науке.

Литература

- [1] Дьяконова В. Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журн. высш. нервн. деят. 2012. Т. 62. № 6. С. 1–17.
- [2] Жиликова Л. Ю. Сетевая модель распространения нескольких видов активности в среде сложных агентов и ее приложения // Онтология проектирования. 2015. Т. 5. № 3 (17). С. 278–296.

- [3] Сахаров Д. А. Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // Простые нервные системы. Ч. 2. Казань: КГУ, 1985. С. 78–80.
- [4] Сахаров Д. А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журн. общ. биол. 2012. Т. 73. № 5. С. 334–348.
- [5] Bargmann C. I. Beyond the connectome: how neuromodulators shape neural circuits // Bio-essays. 2012. No. 34. P. 458–465.
- [6] Baronchelli A., Ferrer-i-Cancho R., Pastor-Satorras R., Chater N., Christiansen M. H. Networks in Cognitive Science // Trends in Cognitive Sciences. 2013. Vol. 17. No. 7
- [7] Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // Nature Reviews Neuroscience. 2009. Vol. 10. P. 186–198.
- [8] McCulloch W. S., Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. Bull. Math. Biophys. 1943. Vol. 5. P. 115–133. (Рус. пер.: Маккаллоу У. С., Питтс У. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности // Автоматы / Под ред. К. Э. Шеннона и Дж. Маккарти. М.: ИЛ, 1956. С. 362–384.)

2017 Феномен ниши

[Доклад на конференции «Когнитивная наука в Москве: новые исследования»]

САХАРОВ Д. А., ДЬЯКОНОВА В. Е. и ЖИЛЯКОВА Л. Ю.

Ниша — механизм управления альтернативным выбором:
от стволовой клетки к ансамблю нейронов // Когнитивная наука в Москве:
новые исследования. М.: Буки-Веди, 2017. С. 322–326.

Казалось бы, биология развития не имеет отношения к проблемам когнитивистики. Тем не менее в качестве завязки этого сообщения хотим привлечь внимание участников конференции к механизму клеточной дифференцировки. Находясь в точке бифуркации, стволовая клетка сама делает выбор между доступными ей путями специализации, например решает, стать ли ей нейроном или клеткой глии. Главную роль в механизме принятия решения играет микроокружение стволовой клетки — ее *ниша*. Это она направляет клетку по пути наименьшего сопротивления к одному из устойчивых состояний. Для тех, кто занимается стволовыми клетками, ниша не новость (см. обзоры [11], [10]). Один из специалистов определяет нишу так: она — «a basic unit of tissue physiology, integrating signals that mediate the balanced response of stem cells to the needs of organisms» [14]. При небольшом усилии воображения мы обнаружим, что такое определение идеально приложимо к среде, омывающей паттерн-генерирующий нейронный ансамбль.

В этом нет ничего неожиданного. Ансамбли, собираемые из живых нервных клеток, имеют больше общего как раз со стволовыми клетками, чем с формальными или искусственными нейронами. Потому вполне естественно, что выбором из доступного ансамблю репертуара стабильных конфигураций управляет ниша. Наглядный пример — выбор локомоторного аллюра. В нашем коллективе было показано, что у морского ангела выбор из репертуара аллюров определяется балансом дофамина и серотонина в среде, омывающей генератор локомоции [6, 9]. Накопилось немало результатов, свидетельствующих о том, что и у других модельных объектов нейробиологии нейротрансмиссивный состав среды, будучи транслятором поведенческого контекста, управляет выбором между альтернативными моторными программами (см. обзоры [13, 3]).

Можно ли извлечь из знаний о нише выводы, значимые для понимания ментальных актов? Согласно правдоподобной гипотезе Энн Грейбил [7],

«генераторы когнитивных паттернов» подобны тем нейронным ансамблям, какими продуцируются локомоторные и иные моторные акты, — хорошо изученным *central pattern generators* (CPGs) [5, 2].

Обратим внимание на то, что в обоих рассмотренных случаях (стволовая клетка и локомоторный генератор) ниша не формирует выходного продукта, она лишь выбирает его из предсуществующего ассортимента. Это небольшое «лишь» является вызовом той науке о мозге, которая привыкла связывать формирование выходного продукта с преобразованием входного сигнала.

Ассортимент, естественно, меняется во времени. Стволовая клетка слегка продвинулась в развитии, и у нее возник новый ассортимент возможностей. Головастики превращаются в лягушку, студент учит китайский язык — меняются наборы паттернов. Существенно понимать, что ниша выбирает из продуктов, вырабатываемых эндогенно, согласно правилам, которые внутренне присущи биологическому объекту. Нейроэтологам хорошо известно, что нервный субстрат, который отключен от сенсорных входов (например, изолированный фрагмент мозга), способен формировать полноценный выходной продукт — хотя бы тот же локомоторный ритм. Как достигается адаптивность эндогенных выходных программ? Как появляются новые программы?

Ответ на первый вопрос в общей форме понятен, но нуждается в нейрофизиологической расшифровке: транзиттеры сенсорных входов (синаптические и несинаптические) входят в состав ниши и учитываются при выборе. Благодаря этому выбор приобретает адаптивный характер — отвечает «*to the needs of organism*». Это адаптация на грубом уровне — *alternative choice selection*. Возможна и тонкая регуляция выбранного аллюра (чаще — реже, сильнее — слабее), здесь работают другие, более знакомые механизмы зависимости от афферентации.

Сложнее представить, как на основе управляемого нишей ограниченного репертуара локальных мультитрансмиттерных ансамблей могут формироваться более сложные решения. Мы предполагаем, что в этом случае из тех же конструктивных элементов собираются новые ансамбли и ансамбли ансамблей, генерирующие новые эндогенные программы.

Чтобы теоретически проверить такую возможность, мы планируем использовать уже частично разработанную новую математическую модель [4, 1], способную порождать и объяснять эффекты, происходящие в биологических генераторах. Модель имитирует качественные (грубый уровень) и количественные (тонкий уровень) изменения спонтанно генерируемого ритма, которые происходят при изменении стационарного состава мультитрансмиттерного окружения (ниши). Кроме того, при изменении ниши в модели реализуется возможность сборки новых ансамблей или генерации новых ритмов существующими ансамблями. Эти структурные и функциональные

модификации ограничены лишь индивидуальными свойствами нейронов, образующих новые связи и новые ритмы. То есть репертуар возможных ритмов для некоторого множества нейронов не произволен, но при этом достаточно широк. Таким образом, в модели реализуется не только способность к адаптации, но и способность к обучению.

Предложенная модель сильно отличается как от искусственных нейронных сетей, состоящих из формальных нейронов Маккаллока — Питтса [12], так и от моделей взаимодействия биологических нейронов, строящихся в виде систем дифференциальных уравнений [8, 15]. Наша модель для описания ритмической активности ансамбля является дискретной — это делает ее гораздо более интерпретируемой, чем непрерывные модели, и гораздо менее вычислительно сложной, а значит, легко масштабируемой. С другой стороны, нейроны в модели намного сложнее, а их взаимодействия разнообразнее, чем в стандартных искусственных нейронных сетях. Они имеют два важных отличия: (i) транзмиттер-специфичность и (ii) наличие того или иного типа эндогенной активности. На каждом такте дискретного времени нейроны взаимодействуют, выбрасывая транзмиттеры в общее внеклеточное пространство (ВКП) и затем принимая их из ВКП. Каждый нейрон имеет полный доступ к ВКП и реагирует на все транзмиттеры, рецепторы к которым у него есть. Суммарное воздействие, пришедшее на рецепторы, наряду с эндогенной составляющей, определяет активность нейрона на данном такте. Добавляя в состав ВКП те или иные транзмиттеры и изменяя их пропорции, можно моделировать механизмы адаптивности эндогенных актов на обоих описанных выше уровнях — грубом и тонком (создание новых ритмов и изменение параметров существующих), а также механизмы обучения (сборка новых устойчивых ансамблей).

Мы предполагаем, что результаты, полученные на относительно простых мультитранзмиттерных генераторах моторного поведения, можно будет экстраполировать на механизмы выбора в более сложных системах — таких, как сети из ансамблей нейронов, в которых общий сетевой выход будет зависеть от выборов отдельных ансамблей.

Литература

- [1] *Базенков Н. И., Воронцов Д. Д., Дьяконова В. Е., Жиякова Л. Ю., Захаров И. С., Кузнецов О. П., Куливец С. Г., Сахаров Д. А.* Дискретное моделирование межнейронных взаимодействий в мультитранзмиттерных сетях // Искусственный интеллект и принятие решений. 2017. Т. 2. С. 55–73.
- [2] *Балабан П. М., Воронцов Д. Д., Дьяконова В. Е., Дьяконова Т. Л., Захаров И. С., Коршунова Т. А., Орлов О. Ю., Павлова Г. А., Панчин Ю. В., Сахаров Д. А., Фаликман М. В.* Центральные генераторы паттерна (CPGs) // Журн. высш. нерв. деят. 2013. Т. 63. С. 520–541.

- [3] Дьяконова В. Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журн. высш. нерв. деят. 2012. Т. 62. С. 1–17.
- [4] Жиликова Л. Ю., Кузнецов О. П. Принципы дискретного моделирования гетерохимических механизмов в нервных системах // XVIII Международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2016»: Сборник научных трудов. НИЯУ МИФИ. М., 2016. Ч. 3. С. 82–90.
- [5] Сахаров Д. А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журн. общ. биол. 2012. Т. 73. С. 334–348.
- [6] Сахаров Д. А., Каботянский Е. А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином // Журн. общ. биол. 1986. Т. 47. С. 234–244.
- [7] Graybiel A. M. The basal ganglia and cognitive pattern generators // Schizophr. Bull. 1997. Vol. 23. P. 459–469.
- [8] Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. (Lond.). 1952. Vol. 116. P. 500–544.
- [9] Korshunova N. A., Zakharov I. S. Swimming in the pteropod mollusc is determined by the dopamine-serotonin balance // XI East European Conference of the International Society for Invertebrate Neurobiology «Simpler Nervous Systems». Zvenigorod, 2016. Abstracts. P. 48.
- [10] Lawal R. A., Calvi L. M. The niche as a target for hematopoietic manipulation and regeneration // Tissue Engineering. Part B, Reviews. 2011. Vol. 17. P. 415–422.
- [11] Li Linheng; Xie Ting. Stem cell niche: structure and function // Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2005. Vol. 21. P. 605–631.
- [12] McCulloch W. S., Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity // The Bulletin of Mathematical Biophysics. 1943. Vol. 5. P. 115–133. (Русский перевод: Мак-Каллок У. С., Питтс В. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности // Автоматы: СПб. — М., 1956. С. 363–384.)
- [13] Palmer C. R., Kristan W. B. Contextual modulation of behavioral choice // Current Opinion in Neurobiology. 2011. Vol. 21. P. 520–526.
- [14] Scadden D. T. The stem-cell niche as an entity of action // Nature. 2006. Vol. 441. No. 7097. P. 1075–1079.
- [15] Vavoulis D., Straub V., Kemenes I., Kemenes G., Feng J., Benjamin P. Dynamic control of a central pattern generator circuit: a computational model of the snail feeding network // European Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 25. P. 2805–2818.

2018

Нейрон прогнозирует будущее

[Тезисы доклада на Международной конференции по когнитивной науке,
Светлогорск, октябрь 2018]

Дьяконова В. Е., Дьяконова Т. Л. Как прошлое и настоящее
конкурируют за будущее на уровне отдельного нейрона

Известно, что прошлый опыт, особенно необычный или стрессированный, запоминается организмом и влияет на прогнозирование будущих событий. Память о таком опыте может сохраняться в течение длительного времени и проявляться в измененном внутреннем состоянии и поведенческом выборе. Этот хорошо известный психологам и физиологам человека факт получает подтверждение в исследованиях на животных. Недавно было показано, что даже сравнительно простой беспозвоночный организм, такой как моллюск, опирается на «воспоминания о прошлом опыте» при принятии решений [1, 2]. Так, улитки, которые испытали длительный период лишения пищи, в течение многих дней после прекращения голода демонстрировали аппетит на сахарозу, за которую их наказывали электрическим ударом, и этим существенно отличались от контрольных животных. Напрашивалось предположение, что длительное отсутствие еды организм улитки запомнил, «скорректировал модель внешней среды» и адаптировал под нее свое поведение. Далеко не всегда учет прошлых событий приводит к правильному прогнозу (как и в описанной выше экспериментальной модели). Понять, в какой момент можно считать, что «прошлое не вернется», и исключить его из возможных сценариев развития событий — непростая и одновременно очень важная задача для организмов самого разного уровня организации.

Удивительно мало известно о том, как прошлый опыт и текущая ситуация взаимодействуют на клеточном уровне. В настоящее время господствует представление о ключевой роли «синаптических весов» и переконфигурации нейронных сетей в механизмах разного рода памяти. Однако в последние годы появились работы, оспаривающие это представление экспериментально [3, 4, 5, 6] и теоретически [7, 8, 9]. Аргументируется существование механизмов памяти на уровне отдельного нейрона. В сложной системе нейронов млекопитающих довольно трудно показать памятный след в пределах одной

клетки и определить его зависимость от влияния ансамбля. Возможное участие всех видов несинаптических событий, в том числе экстрасинаптического нейромодулирующего воздействия, в механизмах хранения и модификации памяти не было выяснено в сложных системах.

Нервная система моллюсков дает уникальную возможность исследовать взаимодействия между одной клеткой и ансамблем нейронов. Идентифицированные нейроны можно изолировать из системы при непрекращающейся регистрации их активности [10, 11]. Кроме того, их можно использовать в качестве подвижных биосенсоров для мониторинга экстрасинаптического высвобождения нейромодуляторов из определенных частей нервной системы [12]. Ранее мы показали, что вынужденная мышечная локомоция в низкой воде приводит к долгосрочным изменениям поведения и активности клеток у прудовика [13]. Эту простую модель памяти предыдущего опыта мы использовали для выяснения возможных механизмов хранения и стирания опыта на клеточном уровне. Полученные результаты показывают, что в исследуемой модели прошлый опыт может храниться в измененных свойствах электровозбудимой мембраны нейрона, в то время как текущая ситуация (контекст) контролирует проявление индивидуальной памяти нейрона посредством изменений в его нейрохимическом микроокружении.

Литература

- [1] Mita K., Okuta A., Okada R., Hatakeyama D., Otsuka E., Yamagishi M., Morikawa M., Naganuma Y., Fujito Y., Dyakonova V., Lukowiak K., Ito E. What are the elements of motivation for acquisition of conditioned taste aversion? // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014. Vol. 107. P. 1–12.
- [2] Ito E., Yamagishi M., Hatakeyama D., Watanabe T., Fujito Y., Dyakonova V., Lukowiak K. Memory block: a consequence of conflict resolution // *J. Exp. Biol.* 2015. Vol. 218. P. 1699–1704.
- [3] Nikitin E. S., Vavoulis D. V., Kemenes I., Marra V., Pirger Z., Michel M., Feng J., O'Shea M., Benjamin P. R., Kemenes G. Persistent sodium current is a nonsynaptic substrate for long-term associative memory // *Curr. Biol.* 2008. Vol. 18. P. 1221–1226.
- [4] Johansson F., Jirenhed D. A., Rasmussen A., Zucca R., Hesslow G. Memory trace and timing mechanism localized to cerebellar Purkinje cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111(41). P. 14930–14934.
- [5] Ryan T. J., Roy D. S., Pignatelli M., Arons A., Tonegawa S. Engram cells retain memory under retrograde amnesia // *Science.* 2015. Vol. 348 (6238). P. 1007–1013.
- [6] Dyakonova V. E., Hernádi L., Ito E., Dyakonova T. L., Chistopolsky I. A., Zakharov I. S., Sakharov D. A. The activity of isolated neurons and the modulatory state of an isolated nervous system represent a recent behavioural state // *J. Exp. Biol.* 2015. Vol. 218. P. 1151–1158.
- [7] Sandler U., Tsitlovsky L. *Neural Cell Behavior and Fuzzy Logic.* Springer, 2008.
- [8] Johansson F., Hesslow G. Theoretical considerations for understanding a Purkinje cell timing mechanism // *Commun. Integr. Biol.* 2014. Vol. 7. No. 6.

- [9] *Gallistel C. R., Balsam P. D.* Time to rethink the neural mechanisms of learning and memory // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014. Vol. 108. P. 136–144.
- [10] *Dyakonova V. E., Chistopolsky I. A., Dyakonova T. L., Vorontsov D. D., Sakharov D. A.* Direct and decarboxylation-dependent effects of neurotransmitter precursors on firing of isolated monoaminergic neurons // *J. Comp. Physiol. A.* 2009. Vol. 195. P. 515–527.
- [11] *Dyakonova T. L., Dyakonova V. E.* Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release // *J. Comp. Physiol. A. Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 2010. Vol. 196. P. 529–541.
- [12] *Чистопольский И. А., Сахаров Д. А.* Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на высвобождение нейроактивных веществ // *Рос. физиол. журн.* 2007. Т. 93. С. 1210–1213
- [13] *Korshunova T. A., Vorontsov D. D., Dyakonova V. E.* Previous motor activity affects transition from uncertainty to decision-making in snails // *J. Exp. Biol.* Vol. 219. P. 3635–3641.

ЧАСТЬ II
АРГУМЕНТЫ

1957

Эндогенность и адаптивность

САХАРОВ Д. А. Фрагменты из кандидатской диссертации
«Закономерности онтогенетического формирования моторики амфибий
(в связи с критическим анализом этологической концепции
нервной деятельности)». М.: МГУ, 1957.

За последние годы в зарубежной биологической литературе большое внимание уделяется так называемой эндогенной нервной деятельности, которой приписывается определенная роль в поведении. На основе накопления соответствующих фактов был развит ряд обобщений, составивших новую науку, получившую название «этологии» (*ethology*). Этология, распространяющаяся с большой интенсивностью, называет в качестве своей задачи систематизацию и сравнительное изучение «эндогенного поведения» животных и человека.

Работы, легшие в основу этологии, выполнены, как правило, не физиологами, а биологами иных специальностей, несмотря на то что этология трактует физиологические проблемы, формулируя представления о нервных механизмах, определяющих поведение.

Система фактов, на которых базируется этология, имеет несколько главных источников. Основные теоретики этологии (Лоренц, Тинберген) являются представителями западногерманской и английской зоопсихологии; их собственные исследования касаются главным образом поведения позвоночных животных (преимущественно птиц и рыб).

К этим работам естественно примыкают некоторые выводы и факты американской сравнительно-нейрологической школы, изучавшей на протяжении ряда десятилетий онтогенез нервной деятельности позвоночных. Представители этой школы являются, как правило, морфологами по специальности.

Наконец, третья группа фактов связана в основном с работами английской экспериментально-зоологической (по существу, сравнительно-физиологической) школы, исследующей нервную деятельность низших животных. Интенсивные исследования Пэнтина на актиниях, Хойла — на асцидиях, Уэллса — на морском черве (пескожил), нашедшие поддержку в ряде работ на других объектах, привели этих ученых к выводу, что в основе двигательной активности (поведения) лежит взаимодействие спонтанных ритмов нервной

деятельности. Относительная примитивность объектов позволяет расчленять и исследовать эти первичные формы самопроизвольной ритмической деятельности, набор которых у низших животных невелик. В то же время делается вывод о том, что филогенетическое усложнение нервной деятельности принципиально не изменяет этого механизма ее формирования; он только становится замаскированным вследствие огромного множества взаимодействующих спонтанных процессов. Этот вывод находит, в частности, экспериментальную поддержку в некоторых данных американской сравнительно-нейрологической школы по онтогенезу позвоночных. <...>

Данные онтогенеза занимают определенное место в аргументации эволюционных построений, поэтому представляет интерес непосредственное изучение соответствующих форм нервной деятельности.

В последующем изложении вопрос будет анализироваться исключительно на материале низших позвоночных (собственные данные получены на амфибиях). Это связано прежде всего с тем, что именно на этих животных созданы обсуждаемые теоретические представления по онтогенезу нервной деятельности. Кроме того, имеет значение то, что количество эмбриологических исследований, проведенных на низших позвоночных, гораздо больше, чем литература по другим объектам. Для экспериментальной части работы имеет также большое значение доступность эмбрионального материала амфибий. Привлечение к обсуждению некоторых литературных данных по развитию рыб кажется оправданным в связи с большим сходством процессов эмбрионального развития у амфибий и рыб. <...>

Из главы I

Литературный обзор. Концепция эндогенного развития и функционирования нервной деятельности

<...> Теоретические взгляды в этой области были сформулированы другим представителем американской сравнительно-нейрологической школы Трэси. Его обширное исследование [52], касающееся развития костистой рыбы *Opsanus tau*, содержит ряд ценных наблюдений, часть из которых уже упомянута. Большинство этих данных находится, однако, в стороне от теоретической проблемы, которая по существу является содержанием работы Трэси. Выводы Трэси основываются, в первую очередь, на явлении, которое касается не только изученной им рыбы, но и других позвоночных животных. Речь идет о самопроизвольном возникновении двигательной активности у развивающихся эмбрионов. Трэси обратил внимание на то, что в ходе онтогенеза форма моторики постепенно усложняется, но самопроизвольность возник-

новений движений сохраняется. Проследивая эту закономерность в течение эмбриональных и личиночных стадий рыбы, Трэси заключил, что такого рода порождение активности не изменяется в течение всей жизни животного. Он писал: «Так как эмбриональная активность, путем постепенных изменений, переходит в формы поведения более поздних стадий, нужно предположить, что основа движения (во всяком случае, в ее отношении к внутренним процессам) является фундаментально одной и той же на протяжении жизни организма» [52: 339].

В качестве этой основы Трэси называет эндогенные (видимо, метаболические) процессы в центральной нервной системе. По его словам, последняя стимулируется «изменениями внутренних физиологических условий, а не извне, через афферентные каналы» [52: 347].

Трэси не мог не обратить внимания на то, что у эмбрионов самопроизвольная активность проявляется обычно в каком-либо одном (на данной стадии развития) мышечном действии, в то время как взрослые рыбы обладают большим набором двигательных актов. Но и это он трактовал с точки зрения своей концепции. Он указывал в отношении взрослого животного, что произвольное движение есть активность организма, которая формируется как результат интеграции спонтанной деятельности неопределенного числа отдельных активных систем. Короче говоря, сложность нервной деятельности объясняется множественностью очагов спонтанной активности и разнообразием возможных результативных комбинаций этой мультиспонтанности.

Необходимость отвести какое-то место в деятельности нервной системы органам чувств заставляет Трэси пойти на некоторые ограничения эндогенной концепции. Наряду с эндогенной формой активности, им допускается активность экзогенного типа — как отдельная и независимая компонента поведения. «Активности от обоих источников сосуществуют в течение личиночной и взрослой жизни, и поэтому тотальная активность или поведение животного... зависит от отношений, которые существуют между этими двумя типами движений» [52: 344].

Трэси очень последователен в делении поведения на две независимые компоненты, и иногда это выглядит довольно забавно. Так, он сравнивал количество плавательных экскурсий находящейся в постоянных условиях рыбы на двух различных стадиях развития и показал, что на более взрослой стадии рыба плавает чаще. Но, — пишет Трэси, — «в интервале между этими стадиями развились различные рефлекторные механизмы; поэтому, конечно, невозможно установить в случае каждого данного движения, ...не зависит ли оно от внешнего раздражения» [52: 268].

Единственным прямым экспериментом, на котором базируется теория Трэси, является опыт с разрушением у личинок рыб глаз и обонятельных ямок. Оперированные таким образом личинки проявляли время от времени

локомоторные плавательные движения того же типа, что и нормальные. Опыт этот, по мнению Трэси, достаточен для далекоидущих выводов о полной автономности эндогенного поведения от воспринимающих аппаратов. Этот опыт показывает и роль органов чувств: зрячая личинка плывет спонтанно в затененную часть сосуда, а слепая, также спонтанно начав движение, плывет в неопределенном направлении. Говоря словами Трэси, «импульсы к движению в обоих случаях имеют внутреннее происхождение; стимуляция же через экстероцептивную систему ориентирует движение. ...Стимуляция не эффективна, пока животное бездействует; ориентация создается стимулом, с которым сталкивается во внешней среде движущееся животное» [52: 276].

Воспринимающим органам отводится, таким образом, совершенно незначительная задача: все формы двигательной активности формируются в онтогенезе, побуждаются каждый раз к действию и разворачиваются при этом в интегрированной форме благодаря лишь врожденным эндогенным механизмам; но по мере своего выполнения они могут ориентироваться органами чувств.

Совершенно ясно, что такая концепция почти полностью лишает центральную нервную деятельность свойства быть адаптированной к меняющимся условиям внешней среды. Теоретические выводы Трэси открывали обширные возможности для формулировки сомнительных методологических обобщений.

Взглядам Трэси как имеющим 30-летнюю давность можно было бы не уделять большого внимания, если бы сегодня не делались далекоидущие выводы, основанные на экспериментах подобного рода. Знаменательно, что эмбрионейрологи, сами не проводившие исследований в этом направлении, ссылаются обычно на Трэси, когда заходит речь о причинах активности. Тот же Когхилл, касаясь проблемы «мотивации поведения», забывает собственные рабочие гипотезы и обращается к Трэси, давшему якобы ключ к этой проблеме. Когхилл убежденно излагает взгляды Трэси, которые в его устах приобретают еще большую значимость. «Пресензорное эндогенное влечение эмбриона передается... взрослому животному и представляет собой основную характеристику поведения» [52: 13]. И более того: «До тех пор, пока мозг растет благодаря созреванию нейронов, в нем имеется нервное поле, которое может функционировать под влиянием эндогенной стимуляции в направлении прирожденной мотивации поведения. Подобную мотивацию я считаю основной для инстинктивного поведения и, следовательно, важным фактором в тех психопатологических процессах, в которых инстинкт играет известную роль» [52: 14].

Кармишель [24], анализируя вопрос о становлении нервной деятельности у зародыша человека, также основывается главным образом на данных, полученных при изучении низших позвоночных. Он использует собственные наблюдения [21–23], продемонстрировавшие, что у анестезированных эм-

брионов амблистомы плавательная локомоция созревает нормально, а также (и главным образом) опыты Трэси. Комментируя их, Кармишель утверждает, что поведение молодых рыб в их внешней среде подобно биениям эмбрионального сердца. Он сам объясняет, что сравнивает поведение с эмбриональным, а не взрослым сердцем потому, что взрослое сердце иннервировано, т.е. может регулироваться извне.

Наконец, можно отметить, что совсем недавно в своем обзоре, посвященном онтогенезу нервной деятельности, Уайтинг [56] также без всяких оговорок называет работу Трэси «блестящей».

Обращаясь к литературе по физиологии нервной деятельности взрослых позвоночных животных, мы находим здесь экспериментальные данные и теоретические выводы, очень близкие к тому, что формулировал Трэси на основании исследования ранних стадий онтогенеза.

Хорошо известно, в частности, что координированные локомоторные акты низших позвоночных проявляют значительную независимость от сегментарной афферентной иннервации. Грэй [33] показал, что целостность локомоторной координации сохраняется у жабы при наличии только одного какого-либо сегмента с интактной иннервацией. Хольст [36, 37] на рыбах и Вейс [54] на жабах и аксолотлях приходят к выводу, что локомоторная координация возможна при полной деафферентации спинного мозга. Несмотря на некоторую противоречивость этих данных, мы можем в целом отметить, что независимость локомоций от афферентации очень велика.

Известный немецкий (ныне американский) нейролог Пауль Вейс на основании своих многолетних исследований в области экспериментальных дискоординаций у амфибий сформулировал концепцию нервной деятельности. Он сам называет эту концепцию «преформистически-структурной», употребляя этот термин в том смысле, что координации устанавливаются до их действительного функционирования в силу анатомически унаследованной «самодифференцировки» структуры [54]. Основываясь на большом числе опытов, Вейс утверждает, что у амфибий «чувствительный контроль не играет никакой конструктивной роли в развитии и поддержании форм моторной координации» [54: 69]. Вейс признает наличие у животных «обучения», но считает, что «адаптивная функциональная реорганизация является прерогативой только определенного функционального уровня» [54: 25]; поэтому он рассматривает свою концепцию как несовместимую с представлениями Павлова о пластичности нервной системы.

Нетрудно заметить, что в этом отнесении «адаптивной реорганизации» к определенному уровню — уровню условно-рефлекторной деятельности — сквозит представление о том, что унаследованные формы нервной деятельности развертываются неадаптивно, т.е. независимо от меняющихся условий жизни. Действительно, в функционировании нервной системы важное зна-

чение придается внутрицентральному волнам возбуждения, идущим по спинному мозгу. Представление о таких автоматически возникающих волнах было развито Хольстом [36], показавшим наличие ундулярных движений тела у рыбы с деафферентированным спинным мозгом. Вейс не отрицает определенной роли афферентных сигналов, но, подобно Трэси, рассматривает автоматическую деятельность нервных центров как независимую от чувствительного контроля.

Иллюстрацией к этим взглядам может служить данное в одной из работ Вейса [55] схематическое изображение его представления о функционировании центральной нервной системы амфибий. На этой схеме деятельность моторных систем управляется двумя независимыми друг от друга факторами: влияниями с органов чувств и автоматизмами. При этом сами автоматизмы никак, очевидно, не связаны с внешними раздражениями и действуют исключительно эндогенно. Эта схема весьма напоминает рассуждения Трэси о двух независимых компонентах поведения.

Все данные, коротко и поэтому довольно декларативно изложенные выше, образуют некоторую систему фактов, перечень которых можно было бы расширить (в основном за счет данных по физиологии беспозвоночных). Рассмотренные теоретические представления, ограниченные в какой-то степени спецификой собственного экспериментального материала, приобретают законченный вид в общей теории поведения, сформулированной Конрадом Лоренцом и легшей в основу этологии.

Исследования по проблеме поведения, публикуемые Лоренцом и его сотрудниками начиная с 1927 г., содержат ряд новых теоретических положений, составляющих к настоящему времени целостную концепцию, которая претендует на охват поведения всех животных и человека. В основе этой концепции лежит представление об аккумуляции нервными центрами особой специфической энергии. Понятие «энергия» не конкретизируется и не является буквальным: речь идет о способности нервных центров накапливать некоторый фактор, специфичность которого определяется особенностями данной характерной формы двигательной деятельности. Способность продуцировать этот фактор детерминируется наследственно и внутренне присуща нервным центрам; иначе говоря, источник специфической энергии является эндогенным — энергия «накапливается, когда... активность остается в бездействии, и высвобождается при ее разряде» [43: 248].

Эндогенное продуцирование и аккумуляция специфической энергии является в теории Лоренца постулатом, вызванным необходимостью объяснить специфическую утомимость двигательных реакций. Легко заметить, что этот постулат хорошо согласуется с описанными, например, для ряда беспозвоночных фактами спонтанной ритмической двигательной активности, которые могут трактоваться так: энергия, продуцируемая непрерывно, постепен-

но накапливается, достигает надлежащего уровня, разряжается и начинает накапливаться снова.

Очевидно, однако, что подавляющее большинство форм моторной деятельности животных не носит такого периодического характера. Это возмущение предусмотрено вторым постулатом рассматриваемой теории, утверждающим, что каждый активный центр обычно заторможен другим центром, назначение которого состоит в блокировании импульсов, исходящих из первого центра. При наличии специальных условий, включающих в себя внешнее раздражение, происходит снятие этого блока и активный центр высвобождается из-под тормоза. (Представление о «врожденном высвобождающем механизме».)

Мы можем отметить, что рассматриваемая теория стремится быть равно приемлемой как для различных форм автоматической двигательной деятельности, так и для моторных актов, обычно обозначаемых как рефлекторные. Это обстоятельство обеспечивает этологии определенную привлекательность, поскольку в физиологической литературе неоднократно указывалось на несовместимость, например, взглядов Хольста — Вейса с рефлекторной теорией. Лоренц же не только не отрекается от представлений об автоматических функциональных процессах в центральной нервной системе, но, напротив, пишет, что его

...гипотеза, грубо говоря, идентичная допущению, что обсуждаемые формы поведения вызываются процессами эндогенной генерации моторных стимулов, подобно тому, что изучено фон-Хольстом, П. Вейсом и другими. Параллелизм между двумя типами процессов идет столь далеко, что, по моему мнению, не может быть сколько-нибудь серьезного сомнения в их фундаментальной идентичности. Различие между тем, что Хольст называет автоматическим ритмом, и тем, что мы зовем эндогенной активностью, лежит исключительно в уровне интеграции [43: 248–249].

Эндогенные движения («инстинкты») не составляют, однако, всего поведения, а являются, по теории Лоренца, только его центральной, решающей частью. Целостное поведение включает в себя некоторые дополнительные элементы, а именно «таксисы» (требующие для своего проявления постоянного наличия раздражения) и так называемое «поведение, связанное с влечением» (*appetitive behaviour*). Последнее представляет собой очень разнообразную по механизмам деятельность, служащую для того, чтобы привести животное в ту особую ситуацию, когда создаются условия для высвобождения специфического эндогенного акта.

Формулируя свою теорию поведения, Конрад Лоренц большое внимание уделяет методологической стороне науки о нервной деятельности. По

его мнению, развитие правильных представлений о поведении должно обязательно включать в себя критическое рассмотрение двух противоположных, методологически ошибочных направлений, с которыми, по словам Лоренца, связана вся история физиологии. В качестве одного из этих направлений Лоренц называет витализм, в качестве другого — механицизм, к которому он, в частности, относит «рефлексологическую школу Павлова».

Настаивая на существовании корреляции между спонтанностью и инвариабильностью (неизменностью) врожденного эндогенного поведения, Лоренц пишет:

По мнению виталистов, спонтанная активность должна автоматически рассматриваться как целенаправленная и должна поэтому проявлять адаптивную вариабильность, приуроченную к конечной цели. По мнению механицистов, каждый врожденный и индивидуально инвариабильный план поведения должен рассматриваться как цепь безусловных рефлексов и должен, следовательно, быть лишенным какой-либо спонтанности.

Врожденное спонтанное поведение находится, однако, «в открытом неподчинении обеим этим догмам... оно не только абсолютно неизменно у индивидуума, но даже в филогенетическом ряду имеет довольно консервативный и слабо изменяемый характер» [43: 247].

Таким образом, Лоренц говорит, что если ставить рассматриваемые поведенческие планы в зависимость от внешних условий, то нужно признать их цепями рефлексов. Экспериментальные же данные свидетельствуют об их центрогенном происхождении. Следовательно, они не являются цепями рефлексов, а из этого вытекает, что они не могут быть адаптивно-изменяемыми. И действительно, — утверждает Лоренц, — эндогенное поведение является абсолютно инвариабильным, оно представляется зависимым от раздражений и имеет рефлексоподобный характер только при изучении его в искусственных аналитических условиях. При более же пристальном рассмотрении обнаруживается, что в основе врожденного поведения лежит «очень высокая степень независимости от внешней стимуляции» [43: 247].

Итак, принципиальную основу теории Лоренца составляет положение о независимости поведения от воспринимающих аппаратов нервной системы. Достаточно познакомиться с некоторыми высказываниями самого Лоренца и его сторонников. Все они не только не отрицают, но, напротив, всё время подчеркивают, что установленные этологией закономерности касаются поведения и социальной жизни человека.

Это обстоятельство ни для кого не представляет секрета. Так, английский психолог Найт [40], не разделяющий ряда положений этологии, пишет тем не менее: «Поскольку большинство этологов является зоологами и ра-

ботает большей частью с низшими животными, многие полагают, что этология имеет отношение исключительно к животному поведению и что когда Лоренц, Тинберген и другие этологи говорят о человеческом поведении, они выходят за пределы своей области. Конечно, эти взгляды ошибочны». Напротив, — напоминает Найт, — Тинберген еще несколько лет назад утверждал, что источники поведения человека и животных качественно не различаются.

Так, Тинберген писал в 1942 г. по поводу одного из видов инстинктивного поведения: «Классическими примерами являются поиски для места гнездования у птиц, для дома у человека и т. д.» (цит. по [42]). Таких примеров можно привести множество. Тот же Тинберген в качестве однородных по механизму явлений рассматривает охотничье поведение собаки и занятия спортом и наукой человека [42]. Не менее легко перескакивает с птиц и рыб на человека и Лоренц, который не только «влюбленность» рассматривает как инстинктивную реакцию, высвобождаемую при посредстве врожденно-детерминированной ситуации, но и агрессию считает выходом наружу эндогенно-аккумулируемой энергии. «Пора, чтобы коллективный человеческий интеллект получил некоторый контроль над неизбежным выходом определенных эндогенно-генерированных побуждений, например “агрессии”, а также приобрел некоторые знания о человеческих врожденных высвобождающих механизмах, особенно о тех, которые приводят в действие агрессию» [43: 266–267].

Итак, Конрад Лоренц утверждает, что в основе различных форм человеческой деятельности (индивидуальной и коллективной) лежат врожденные, внутренне присущие нервной системе процессы продуцирования поведения. Поскольку центральная, ведущая часть поведения не подлежит афферентному контролю, постольку никаким изменением условий жизни поведение не изменить. В лучшем случае можно только изучить пусковые факторы, т. е. те ситуации, которые способствуют выходу наружу эндогенно накапливаемой энергии. Но и в этом случае сдержать ее нет возможности, т. к. при избыточном накоплении специфическая энергия всё равно дает разряд, даже в отсутствие «высвобождающей ситуации» — об этом толкует специальная гипотеза «вакуум-активности», включенная в этологическую теорию.

Очевидно, что бесконтрольное перенесение выводов с животных на человека является недопустимым в науке приемом. Но и сами по себе выводы, полученные при изучении поведения животных, вряд ли могут нас удовлетворить; следовательно, анализ должен быть более глубоким. <...> Момент завершения эмбриогенеза и перехода к личиночному периоду жизни является узловым этапом в развитии амфибий. Именно в этот ключевой этап онтогенеза должна появиться и развиваться адаптивная зависимость деятельности нервной системы от средовых влияний. Мы стремились к опытам, которые помогли бы решить вопрос: действительно ли не зависит от внешних условий то «накопление специфической энергии» в нервных центрах, которое нахо-

дит выражение в двигательных актах, возникающих самопроизвольно или же вызываемых внешними стимулами.

Из главы IV

Влияние света и развивающегося глаза на плавательную активность

Опыты на развивающихся аксолотлях. <...> Обработка протоколов опытов по количественной регистрации двигательной активности приводит к следующим выводам:

1. Тактильное раздражение аксолотля на поздних эмбриональных и ранних личиночных стадиях вызывает плавательную реакцию, которая изредка может проявляться как самопроизвольная. Совокупность таких рефлекс-торных реакций, подсчитанная на гомогенной группе животных, распределяется (по величине реакций) с закономерностью, близкой к тому, что можно было бы ожидать по теории вероятности.
2. Из этой совокупности к концу эмбрионального периода выделяется некоторая часть реакций, отличающихся своей значительной величиной. Особый характер этих реакций отчетливо виден на кривой распределения плавательных бросков, он заметен и визуально. Эти специальные реакции существуют в течение нескольких дней, соответствующих периоду вылупления.
3. Количество этой специальной плавательной активности уменьшается у аксолотлей, перенесших одно- или двухстороннюю энуклеацию. Оно, напротив, увеличивается у животных, содержащихся в условиях мелькающего освещения, — независимо от того, есть у них глаза или нет. Мелькающий свет оказывает наиболее сильное влияние при его применении в эмбриональный период развития.
4. Чем сильнее выражена плавательная активность в области «специальных реакций», тем меньше средняя величина основной недифференцированной части реакций. Установлено, что причиной этого уменьшения является утомление животных при плавании. К концу эмбрионального периода и переходу личинок на самостоятельное питание быстрое и сильное утомление прекращается.
5. На более поздних этапах влияние энуклеации и мелькающего света сказывается как будто на величине тех количественных колебаний, которые нормально проявляет плавательная активность. Эти колебания усиливаются мелькающим светом и уменьшаются при энуклеации. <...>

Опыты на развивающихся лягушках. Результаты опытов на головастиках лягушки можно резюмировать следующим образом: <...>

1. На определенных стадиях эмбрионального развития с помощью слабого тактильного раздражения можно выявить плавательную реакцию эмбриона. Изредка такие реакции возникают самопроизвольно. После резорбции желтка и перехода к активному питанию начинает действовать автоматический пусковой механизм, периодически побуждающий личинку к плаванию.
2. Плавательная активность головастиков испытывает количественные колебания с периодом в несколько дней.
3. Размах этих колебаний, вычисленный при помощи специальной обработки экспериментальных данных, уменьшается при энуклеации, но увеличивается при содержании личинок в условиях мелькающего освещения либо же при гомопластической трансплантации добавочного третьего глаза.

Обсуждение. Таким образом, опыты свидетельствуют о том, что эффекторная деятельность нервной системы очень рано попадает под регуляторные влияния, исходящие из светочувствительных приборов. Эта регуляция значительно опережает момент появления рефлекторных реакций на зрительные стимулы, связанных с дефинитивной зрительной функцией. В то же время трактовка полученных данных сталкивается с рядом трудностей.

С одной стороны, имеет значение наличие самого развивающегося глаза. Как показано, животные, содержащиеся в одинаковых условиях освещения, но различающиеся числом глазных зачатков, проявляют разницу в размерах моторной деятельности. С другой стороны, важны и световые условия среды, поскольку эмбрионы, не различающиеся числом глаз, но содержащиеся при различном световом режиме, также обнаруживают разницу в моторной активности. Напрашивается предположение, что на моторику влияет некий фактор, который производится в ткани глаза и производство которого находится в зависимости от светового раздражения. Сдвиг моторной активности у ослепленных зародышей, помещенных на мелькающий свет, указывает в то же время на то, что этот гипотетический фактор производится сходным образом где-то еще, помимо ткани глаза. Длительное последствие реакции, а также тот факт, что наибольшую чувствительность к световым условиям она обнаруживает на эмбриональные стадии (т.е. до существования нервной связи между глазом и мозгом), убеждает в том, что моторная деятельность регулируется с глаза не афферентными импульсами; речь должна идти о каком-то влиянии гуморальной природы.

В этой связи были предприняты поиски литературных данных, которые могли бы в определенной степени подкрепить подобную трактовку получен-

ных данных. Наибольший интерес представляют факты, описанные при изучении пигментации головастиков лягушки [50]. Автор этой работы обратил внимание на то, что характерная извращенная реакция меланофоров на фон, наблюдаемая у ослепленных личинок, нормализуется, если этим личинкам эктопически пересажен глаз. Специальные опыты показали, что пигментные реакции на белый и темный фон могут на определенных стадиях развития нормально регулироваться пересаженным глазом, лишенным нервных связей с мозгом. Из этих опытов и опытов с парабитотическими личинками Сепсенвол пришел к выводу, что на ранних личиночных стадиях глаз регулирует пигментацию гуморальным путем и только впоследствии устанавливается нервно-рефлекторная зрительная регуляция пигментных реакций. Легко заметить большое сходство этих данных с нашими данными по регуляции моторики. Нам не удалось найти в литературе указаний на наличие секреторных процессов в эмбриональной сетчатке, хотя принципиальная способность рецепторных клеток сетчатки секретировать широко доказана у многих позвоночных, в том числе у лягушки и амблостомы. Мы имеем в виду явление, открытое впервые Кольмером [41]. Обзор литературы по «капелькам Кольмера», данный Детвилером [29], показывает, что в этом случае речь идет о секреции ретинена — одного из промежуточных этапов обмена зрительного пурпура. Очевидно, однако, что ретинен вряд ли может иметь значение в вышеупомянутых регуляциях, — хотя бы потому, что регуляторные влияния осуществляются еще до созревания фоторецепторов сетчатки. Для дальнейшего анализа наиболее рациональным нам представляется подход, на который неоднократно указывал Коштойаңц и который заключается в исследовании «корреляции функций под углом зрения их генетической связи» [2: 31]. Так, учитывая генетическое родство различных функциональных систем, Коштойаңц показал принципиально новые факты относительно коррелятивных изменений одной из них при изменениях в другой [5–7].

Применение этого подхода в нашем случае прежде всего наводит на мысль о генетическом родстве глаз и промежуточного мозга, из которого вырастают в эмбриогенезе глазные пузыри. Несмотря на то что впоследствии глаза устанавливают функциональные взаимоотношения со средним мозгом, первичное генетическое родство с промежуточным мозгом дает о себе знать. Именно промежуточный мозг способен у взрослых амфибий непосредственно воспринимать свет, что показано по изменению рефлекса Тюрка [14]. Этот чрезвычайно убедительный факт дает некоторое основания предполагать, что сходство имеется и в другом отношении. Речь идет об известной нейросекреторной функции клеток промежуточного мозга и его дериватов. Можно думать, что черты функционального сходства между развивающимися из диэнцефалона нейральными структурами должны быть резко выражены именно на ранних стадиях онтогенеза. Вероятно, имеются достаточные

основания для постановки вопроса о возможном участии сетчатки в системе гуморальных регуляций, осуществляемых диэнцефалическими производными в тесной связи с другими железами внутренней секреции.

Можно найти ряд дополнительных аргументов в пользу этого предположения. Так, выше упоминались наши наблюдения, говорящие о более быстром росте и развитии энуклеированных личинок *R. esculenta* по сравнению с нормальным контролем. Эти данные соответствуют некоторым наблюдениям других авторов. Отмечалось, например, что безглазые личинки амблостомы развиваются скорее и проходят метаморфоз раньше, чем контроль [31]. В то же время свет оказался фактором, задерживающим развитие личинок жабы [39]. Таким образом, в опытах на разных представителях амфибий была показана связь светочувствительных аппаратов с такими функциями организма, как рост, развитие, пигментация, моторная деятельность. Поскольку, с одной стороны, известно участие эндокринной системы гипоталамус — гипофиз в регуляции этих функций, а, с другой стороны, в ряде случаев очевиден гуморальный характер влияний с глаза, можно с большой долей уверенности говорить об участии глаза в этой системе гуморальных регуляций.

Можно ожидать, что конкретным механизмом этих регуляций является нейросекреция в сетчатке. Нейросекреция, обусловленная действием света, действительно недавно открыта в сетчатке млекопитающих [18, 19]. Возможно, здесь она играет иную роль, чем в эмбриональной сетчатке амфибий, но сам факт существования нейрокринных ретинальных элементов гипоталамического типа повышает вероятность высказанных выше предположений. <...>

Из главы V

Развитие плавательной активности после удаления слуховых пузырьков

Обсуждения и выводы. <...> Факты, свидетельствующие о сильных количественных сдвигах в величинах плавательных бросков у личинок, лишенных слуховых пузырьков, представляют, на наш взгляд, определенный интерес. Можно с достаточной уверенностью полагать, что регистрируемые при применявшейся методике сдвиги активности определяются не качественной (сигнальной), а количественной, неспецифической характеристикой вестибулярного афферентного притока. Анализ экспериментальных данных, по-видимому, нужно связать с развитыми в течение последних лет представлениями о функциях сетчатого образования ствола головного мозга. В настоящее время выяснено, что эта область центральной нервной системы обладает ранее не предполагавшимся богатством связей с чувствительным и

эффекторными системами организма. Импульсы из разнообразных чувствительных зон, приходящие в сетевидное образование по коллатералим афферентных волокон, преобразуются здесь в регуляторные влияния, посредством которых ретикулярная система активирует или тормозит рабочие нервные центры в соответствии с потребностями организма [44; 32, гл. III]. Регуляции такого рода, сейчас интенсивно исследуемые, помогают понять как потребность нервной системы в определенном количестве афферентных импульсов, так и относительную независимость отдельных моторных зон от сегментарной афферентации. Действительно, какую-то важную функцию, отличную от адаптивного приспособления моторики к афферентным сигналам, может выполнять тотальный афферентный приток, перераспределяемый, по-видимому, при помощи сетевидного образования.

Сопоставляя эти представления с нашими данными, мы получаем возможность понимать сдвиг активности в оперированной группе животных как последствие общего афферентного дефицита, который не имеет непосредственного отношения к сигнально-координирующей функции лабиринтных импульсов. Общее сокращение чувствительного притока снижает уровень функциональной активации мотонейронов и таким путем влияет на двигательную активность.

Как же организуется у амфибий влияние афферентных импульсов из VIII ганглия на моторные клетки спинного мозга? Литературные данные показывают, что в этом случае важнейшую роль играет пара гигантских нейронов, тела которых симметрично лежат в продолговатом мозге на уровне VIII корешка и гигантские аксоны которых после перекреста идут в спинном мозге до его каудальных сегментов. Эти так называемые маутнеровские нейроны на своих дендритах, теле и аксоне имеют нервные окончания от самых разнообразных чувствительных зон; и больше всего — от VIII пары нервов; с другой стороны, их аксоны образуют коллатеральные связи со всеми моторными сегментами спинного мозга [16, 20, 34, 45, 48, 49].

Интереснейшим обстоятельством является то, что задолго до недавних исследований сетевидного образования мозга млекопитающих Детвилер [28] указал на выполнение сходных функций у амблистомы маутнеровскими нейронами. В опытах с удалением одного или обоих нейронов Маутнера Детвилер обнаружил, что как в том, так и в другом случае наступают расстройства моторной системы, выражающиеся в быстром истощении плавательных реакций при частых повторных тактильных раздражениях. Сходный результат дали опыты Оппенгеймер [46] на рыбах. Позже, используя свой количественный метод, Детвилер [30] выявил прогрессирующий характер этого расстройства и отсутствие компенсации после односторонней операции. Сопоставляя этот факт с опытами, в которых односторонне удалялся слуховой пузырек, Детвилер обратил внимание на существенную разницу в моторных

расстройствах, поскольку удаление одного слухового пузырька лишь относительно слабо и с последующей компенсацией затрагивает количественную характеристику плавательных реакций. На основании своих опытов Детвилер заключил, что, очевидно, функция нейрона Маутнера — «быть общим коллектором и распределителем импульсов» [28: 424].

Таким образом, еще до открытия функций сетевидного образования у высших позвоночных аналогичная функция была, на основании прямых опытов, приписана маутнеровским нейронам амблистомы. Стефанелли [48] указывает на то, что эти нейроны имеются только у амфибий и рыб, совершающих плавательную локомоцию посредством ундуллярных движений туловища и хвоста. В иных случаях (например, после метаморфоза бесхвостых амфибий) эти гигантские клетки отсутствуют. Отсюда Стефанелли, вслед за другими авторами [8, 17, 35, 51], делает вывод о том, что функция нейронов Маутнера и их отростков — в координации такой формы локомоций, точнее, в координации цефалокаудальной прогрессии сократительных волн. Эта интерпретация, однако, совершенно не согласуется с несомненным фактом наличия нормально координированной цефалокаудальной прогрессии при плавании спинальных рыб и амфибий (напр., [53]), хотя в этих условиях тело нейрона Маутнера отсечено от спинного мозга. Предположение Детвилера о функции нейронов Маутнера кажется гораздо более обоснованным. Аргументация Стефанелли, на наш взгляд, только подтверждает правильность этого предположения: на самом деле, выделение из ретикулярной системы пары гигантских клеток у некоторых низших позвоночных, обладающих характерной формой локомоции (рыбы, хвостатые амфибии, личинки бесхвостых амфибий), обусловлено, по-видимому, наличием мощного, нерасчлененного локомоторного аппарата, выполняющего свою функцию как единое целое и, следовательно, нуждающегося в едином и нерасчлененном источнике регуляторных влияний. При переходе к более дробным и разнообразным формам локомоции увеличивается количество «адресатов», нуждающихся в активации или торможении, и соответственно расчленяется аппарат снабжения. Интересно, что в этом случае на месте гигантского нейрона обнаруживаются множественные ретикулярные клеточные элементы [48].

Все изложенные здесь соображения заставляют вернуться к вопросу о том, что афферентная импульсация не только координирует, но и активирует (трофически) деятельность моторных отделов мозга. В свое время эта идея была сильно скомпрометирована различными опытами, демонстрировавшими относительно нормальные проявления моторных реакций в деафферентированных сегментах спинного мозга (напр., [9]). В свете новых данных эти опыты нуждаются в пересмотре. Так, становится объяснимым следующий старый факт: успешно и координированно функционирующая деафферентированная конечность лягушки немедленно парализуется после высокой перерезки

спинного мозга, хотя остальные конечности моторных свойств при этом не теряют. Не говорит ли это о том, что необходимая для моторной деятельности афферентная неспецифическая активация мотонейронов сохраняется после сегментарной деафферентации благодаря компенсаторной деятельности ретикулярной системы продолговатого мозга? Интересно, что Чепелюгина [15] показала дифференцированное выпадение отдельных моторных актов при перерезках на разном уровне продолговатого мозга; это согласуется с фактом замены при метаморфозе бесхвостых амфибий гигантского нейрона Маутнера совокупностью мелких ретикулярных клеток, обеспечивающих, по-видимому, регуляцию различных систем. Именно над VIII парой нервов, как показала Чепелюгина, возможна самая низкая поперечная перерезка мозга, не вызывающая еще паралича деафферентированной конечности.

Опыты с деафферентацией показывают, таким образом, принципиальную возможность расчленить специфическую (сигнальную) и неспецифическую функцию афферентных импульсов. Следует отметить, что на сходное обстоятельство указывал Анохин [1], говоря о том, что архитектурные и динамические особенности функции могут локализоваться совершенно раздельно. Этот вывод был сделан Анохиным на основании опытов в его лаборатории, показавших, что удаление у аксолотля переднего мозга лишает некоторые локомоторные реакции «фактора быстроты» [11].

Частный интерес представленных выше собственных опытов заключается, на наш взгляд, в новой возможности расчленить две стороны (сигнальную и неспецифическую) афферентного воздействия. Если бы наблюдалась только координированность реакций аксолотля, то была бы названа совсем другая дата появления афферентных импульсов из слухового пузырька, чем та, на которую указывает количественный учет моторной активности. Другими словами, активация мотонейронов, связанная с афферентными импульсами из слухового пузырька, начинается раньше, чем появляются координирующие сигналы из этого органа. Это, таким образом, — новая возможность исследовать составной характер афферентных влияний — возможность, основанная на закономерностях онтогенеза.

Особое внимание должен привлечь тот факт, что удаление слуховых пузырьков влияет противоположным образом на величину плавательных бросков у двух исследованных видов хвостатых амфибий. Важно заметить, что в отношении специфических координационных расстройств различий между оперированными аксолотлями и тритонами не было, таким образом, противоположные последствия операции целиком, по-видимому, определяются взаимоотношениями между VIII ганглием и нейроном Маутнера.

В этой связи следует напомнить, что VIII пара черепно-мозговых нервов составляет основную часть афферентного снабжения нейронов Маутнера. Иначе говоря, оперативное удаление слухового пузырька и, следовательно,

отсутствие VIII ганглия (который развивается из стенки слухового пузырька) приводит к значительной деафферентации маутнеровской клетки. Почему же в одном случае это приводит к подавлению (или ослаблению?) моторных реакций, а в другом к их усилению?

По-видимому, в первом случае (аксолотль) лабиринтные импульсы оказывают на нейрон Маутнера преимущественно активирующее влияние, в то время как во втором (иглистый тритон) — преимущественно тормозное. Можно полагать, что дальнейшее изучение этого явления даст новый материал для анализа вопроса о факторах, лежащих в основе формирования возбуждения и торможения нервной клетки.

Таким образом, из опытов с развитием аксолотлей и иглистых тритонов, лишенных слуховых пузырьков, можно сделать следующие выводы.

1. Опыты на аксолотлях.

- а) Способность к плавательной локомоции появляется у оперированных эмбрионов одновременно с контролем. Первоначально количественное и качественное развитие плавания не отличается от контроля.
- б) В ходе развития стадии «энергичного плавания» дальнейший количественный рост активности оперированных эмбрионов прекращается, в то время как в контроле активность продолжает расти. В этот период никаких внешних различий в регуляции плавания и в позе покоя у оперированных и контрольных животных нет.
- в) Через 1—2 дня после появления количественных расхождений в активности оперированных и контрольных эмбрионов внезапно и четко устанавливаются различия в координации покоя и плавания. Плавательные движения оперированных личинок становятся резкими, стремительными. Появляются расстройства эквilibрации и теряется поступательность при плавании; эти расстройства в последующие дни прогрессивно нарастают.
- г) Подсчитанная в течение нескольких дней двигательная активность аксолотлей, лишенных слуховых пузырьков, составляет около 50—60 % от активности контроля.

2. Опыты на тритонах.

- а) В течение нескольких первых дней после появления плавательной локомоции развитие ее идет однозначно у оперированных и контрольных эмбрионов.
- б) Начиная с 15-го дня развития и до конца наблюдавшегося периода (39-й день), т.е. в течение стадий 38—47, величина плавательных бросков оперированных животных проявляет стойкое повышение по сравнению с контролем, составляя в среднем: в течение 15—25 дней развития

- 136,2 ± 21,6 % от контроля; в течение 26–39 дней развития 122,0 ± 10,5 % от контроля (данные для односторонне оперированных тритонов).
- в) Расстройство координационного механизма плавательной локомоции начинается с 17-го дня развития у двусторонне оперированных тритонов и не отмечено у односторонне оперированных. Расстройство равновесия и нарушение направления плавания выражено в обеих оперированных группах.
3. На основании литературных данных делается вывод о том, что влияние афферентного притока из слуховых пузырьков на функциональную активность мотонейронов осуществляется посредством гигантских нейронов Маутнера. Последние, по-видимому, выполняют функцию, сходную с функцией сетевидного образования ствола мозга млекопитающих, являясь коллекторами афферентных импульсов и активаторами эффекторных нервных структур.

Из главы VI

Общее обсуждение

Приступая к опытам, мы попытались на литературном материале показать, что этологическая теория Лоренца зиждется на признании независимости эндогенных процессов, проявляющихся в поведении, от деятельности воспринимающих аппаратов. Это обстоятельство определило и характер экспериментов, результаты которых доложены выше.

Лоренц, конечно, не мог не заметить очевидной изменчивости эндогенной деятельности, но он утверждает, что эти «различия формы и амплитуды... зависят от того факта, что единичные нервные элементы, имеющие отношение к одному и тому же качеству специфического возбуждения, обладают слегка различными порогами, так что различные количества и в некоторых случаях разные роды элементов активируются при разных уровнях интенсивности реакции» [43: 253].

Иначе говоря, не имея возможности отрицать изменчивость автоматической деятельности, Лоренц сводит ее к флуктуациям, обусловленным внутренней неоднородностью активной нервной структуры. Изменения активности объясняются факторами, не связанными с внешними условиями и с аппаратом восприятия раздражений, т. е. не имеющими приспособительного значения. Но это — вольное или невольное игнорирование фактов. В работах тех же самых авторов, которые настойчиво доказывают автоматичность тех или иных форм двигательной активности, мы можем найти опыты, строго доказывающие адаптивный характер изменений периодической деятельности.

Так, Хойл [38] показал, что у голодающей асцидии при содержании ее в фильтрованной воде ритм сокращений резко учащается. Можно ли сомневаться в том, что это учащение обусловлено биологической потребностью в пище, т. е. направлено на обеспечение более сильного протока воды через животное? И действительно, добавление к воде пищевых частиц нормализует ритмическую активность. В то же время добавление непищевых частиц (графит) эффекта не имеет — следовательно, в этом случае можно говорить об определенной специфичности воспринимающих аппаратов, регулирующих периодическую сократительную деятельность.

Итак, ритмическая активность оказалась здесь адаптивно изменчивой. Но дает ли это основание отрицать другие опыты того же Хойла, которыми показано, что периодическая моторика иницируется у асцидий автоматическим ведущим пунктом? Напротив, возникает проблема исследования специфических форм регуляции автоматической деятельности, так как именно она является тем фоновым функциональным субстратом, который испытывает адаптивные изменения при изменении условий среды. В целом можно уверенно сказать, что в этом случае автоматия двигательной активности (поведения) лежит в сфере рефлекторного принципа, обеспечивая возможности для приспособления животного к изменяющейся среде.

То же самое касается и сложных форм поведения у птиц — т. е. у объекта, на котором работает сам Лоренц. В своей блестящей монографии Промптов [10] убедительно показал, что обобщения Лоренца основаны не только на очень тенденциозном, выборочном подборе фактов, но и на крайне произвольном их толковании.

Нечто аналогичное имеет место и в отношении развивающихся низших позвоночных. Периодические плавательные экскурсии личинки рыбы Трэси в свое время считались независимыми от воспринимающих аппаратов, потому что они не менялись при разрушении глаз и обонятельных ямок. Но Трэси, видимо, поспешил со своими выводами, поскольку фактически такой опыт говорит лишь о том, что при примененных воздействиях не меняется локомоция плавания (которая и не должна меняться) и не затрагивается механизм, периодически иницирующий плавание. Этого далеко не достаточно, чтобы утверждать о независимости такой моторики от чувствительных органов.

Изложенные выше, наши опыты демонстрируют отсутствие подобной независимости. <...> Стремясь показать изменчивость рассматриваемых проявлений нервной деятельности и их зависимость от воспринимающих аппаратов организма, мы не видим в то же время оснований для того, чтобы избегать понятия «эндогенность».

Взять, например, упомянутый выше автоматический пусковой механизм у головастика лягушки. Его физиологическое назначение достаточно ясно: если бы не было этого механизма, то головастик, попавший в условия, в ко-

торых отсутствуют химические сигналы пищи, погиб бы от голода. Именно по этой причине эндогенное плавание начинается в онтогенезе лягушки в момент, когда прекращается питание за счет запасного желтка. Следует отметить, что спонтанная двигательная активность существует и у аксолотлей, но здесь она выражена слабее. По-видимому, и в этом случае двигательная деятельность возникает благодаря процессам, происходящим внутри самой нервной системы, т. е. эндогенно.

В этой связи представляет интерес та критика, которой подверглась теория Лоренца со стороны американского психолога Лермана [42]. Статья Лермана выражает протест здравомыслящих научных работников Запада против концепции, которая, по словам Лермана, является финалистической и телеологической, несмотря на стремление Лоренца избегать телеологической терминологии. В критике Лермана содержится много справедливых положений; они убедительны, поскольку базируются на фактах. В то же время Лерман отчетливо понимает, что одним из истоков теории Лоренца являются экспериментальные данные об автоматических процессах в нервной деятельности. Вследствие этого Лерман переносит свое критическое отношение и на эти данные, выражая сомнение в том, что «ритмичность, или цикличность, поведения является функцией периодического достижения порогового уровня энергией, продуцируемой такими центрами» [42: 350].

Такое отношение нельзя признать перспективным и рациональным. По существу, Лерман разделяет здесь убеждение в категорической несовместимости автоматизма с адаптивной изменчивостью. В силу этого его критика начинает терять убедительность, так как она сопрягается с отрицанием фактов.

Неужели, действительно, физиолог, уверенный в правоте рефлекторного принципа, неизбежно принужден рассматривать представление об участии спонтанных процессов в нервной деятельности как идеалистическое?

В качестве ответа на этот вопрос посмотрим, как анализировал нервные процессы такой убежденный детерминист, каким был великий автор «Рефлексов головного мозга». Нам кажется, что в плане обсуждаемых вопросов большой интерес представят несколько высказываний из работы, в которой Сеченов описывает [12] открытые им периодические электрические колебания в продолговатом мозге лягушки.

<...> Сеченов следующим образом формулирует представление о взаимоотношениях между афферентацией и центральной деятельностью: «С чувствующего нерва возбуждается центральный орган, дающий периодические разряды, рождающиеся из импульсов в нем самом» [12: 143]. Конкретизируя эту точку зрения, Сеченов комментирует изменения, которые наблюдаются в регистрируемых спонтанных периодических колебаниях при раздражении чувствительного нерва.

Что касается замедления и остановки разрядов при сильной тетанизации, то этот эффект без всякого сомнения аналогичен с замедлением сердцебиений и остановкой их при тетанизации. В самом деле, как в том, так и в другом случае возбуждается через привходящий нерв орган, внутри которого развиваются периодически двигательные импульсы; как там, так и здесь эффекты тетанизации тождественны; как там, так и здесь остановка движений не может быть сведена на истощение действующих центров; в нашем случае это доказывает сильное развитие спонтанных колебаний вслед за прекращением тетанизации [12: 143].

Относительно последнего эффекта Сеченов указывает, что он

...объясняется всего проще следующим образом: в то время, как происходит задержка двигательных импульсов, возбуждаемый орган продолжает заряжаться энергией и в течение остановки, длящейся минуты; к концу раздражения ее накапливается столько, что по прекращении тормозящих влияний она переливается, так сказать, через край, выражаясь усиленным рядом разрядов [12: 143].

Что можно сказать по поводу этих высказываний?

Прежде всего, Сеченов констатирует тот факт, что нервный центр периодически порождает колебания электрического тока, которые рассматриваются не как явление, лишенное функционального значения, а как выражение эфферентной, двигательной деятельности. Таким образом, Сеченов не боится заявить, что импульсы к движению рождаются в мозге. Для разъяснения этого явления Сеченов привлекает гипотетическое представление о накоплении в нервном центре энергии, которая периодически разряжается, проявляясь в регистрируемой деятельности.

Этот процесс рассматривается не как мистически предопределенный, не как непознаваемый: Сеченов сразу же выдвигает рабочую гипотезу, связывающую происхождение этой «энергии» с материальными, доступными изучению факторами. Следует отметить, что конкретное наполнение этой гипотезы (раздражение с мест поранения, деформация) не носит характера категорического утверждения. В то же время сеченовский методологический подход (стремление дать детерминистическое толкование) несомненно категоричен.

Сеченов без всякой стыдливости использует понятие «спонтанность», так как он правильно понимает значение этого слова, обозначающего не непознаваемые явления, а только самопроизвольные. В понимании Сеченова спонтанный процесс является безусловно адаптивно-изменчивым. Как посредством аналогии с сердечной автоматией, так и конкретными опытами Сеченов демонстрирует механизмы этой адаптации, решительно указывая на зависимость спонтанных колебаний от деятельности чувствительного отдела нервной системы.

Сеченовский подход к проблеме просто и убедительно показывает, что в самом по себе представлении о спонтанности, как и в самом по себе гипотетическом представлении об энергии, продуцируемой нервными центрами, не содержится отрицания рефлекторного принципа.

Именно поэтому такой подход всё более утверждается сейчас в советской физиологии, а в качестве примера можно привести исследование Коштанцем и сотрудниками [5] периодической биоэлектрической деятельности нервной системы тутового шелкопряда. Авторы этой работы признают, что ритмическая активность существует в этом случае и вне воздействия с рецепторов, но в то же время показаны разнообразные пути влияния на фоновую периодику с воспринимающих аппаратов. Смирнов [13] в своем обзоре, посвященном ритмическим электрическим явлениям в мозге, также указывает на несомненное существование группы явлений, в отношении которых показано спонтанное происхождение ритмики. Обсуждается вопрос о происхождении этой активности, т. е. делаются попытки объяснить ее механизм с тех же методологических позиций, но на более современном уровне, чем это делал Сеченов, ссылавшийся на «деформацию» и «повреждение» препарата.

Что касается происхождения спонтанной активности, имеющей характер «ведущего пункта» (т. е. локализованной в немногих клетках), то в наше время естественно связывать его с наличием определенных метаболических циклов.

Связь периодических функциональных явлений с какими-то метаболическими процессами признается и современными этологами (см., напр., [47]) т. е. этот вопрос не является дискуссионным. Практически спор сводится к следующему: являются ли предполагаемые метаболические циклы врожденно-неизменными — либо же в организме существуют возможности управлять этими биохимическими процессами, т. е., в конечном счете, управлять нервной деятельностью.

Идеалистическое понимание нервной деятельности возникает лишь тогда, когда эндогенные процессы начинают рассматриваться вне детерминистических связей между отдельными функциями внутри организма и между организмом и средой. При противоположном решении вопроса эндогенная нервная деятельность становится составным элементом механизма, с помощью которого осуществляется взаимодействие организма с условиями жизни. Соответствующие экспериментальные факты не только не противоречат рефлекторному принципу, но, напротив, расширяют наши представления о формах его проявления.

Из списка литературы

- [1] Анохин П. К. О некоторых свойствах физиологической интеграции // Бюлл. эксп. биол. и медиц. 1948. Т. 26. № 3. С. 168—174.

- [2] Коштянец Х. С. Некоторые пути разработки проблем истории развития функций // Некоторые вопросы сравнительной физиологии. М.; Л., 1934. С. 9–46.
- [3] Коштянец Х. С. Пути исследования эволюции функций // Физиол. журн. СССР. 1935. Т. 19. № 1. С. 185–210.
- [4] Коштянец Х. С. О роли полостных органов животных в актах двигательной сферы // Арх. биол. наук. 1935. Т. 40. № 2. С. 33–44.
- [5] Коштянец Х. С., Бызов А. Л., Митрополитанская Р. Л. Осциллографическое исследование центральной нервной системы тутового шелкопряда в разные стадии развития // Зоол. журн. 1954. Т. XXXIII. № 4. С. 807–814.
- [6] Коштянец Х. С., Митрополитанская Р. Л. О функциональных корреляциях между легкими, жабрами и кожей у амфибий в различные стадии метаморфоза // Бюлл. эксп. биол. и мед. 1936. Т. 1. № 3. С. 202–203.
- [7] Коштянец Х. С., Рябиновская А. М. Материалы к физиологии скелетной мышцы млекопитающих животных в различные сроки индивидуального развития // Биол. журн. 1935. Т. 14. № 2. С. 237–242.
- [8] Когхилл Дж. Анатомия и проблема поведения. Биомедгиз, 1934.
- [9] Кунстман К., Орбели Л. А. Демонстрация собаки с деафферентированной задней конечностью // Русск. физиол. журн. 1921. Т. 4. С. 253–255.
- [10] Промптов А. Л. Очерки по проблеме биологической адаптации поведения воробьиных птиц. М.; Л.: 1956.
- [11] Резниченко П. Н. Анализ роли различных отделов головного мозга аксолотля в локомоторной функции. Дис. ... канд. наук. 1948.
- [12] Сеченов И. М. Гальванические явления на продолговатом мозгу лягушки // Сеченов И. М. Избр. труды. М., 1935. С. 130–147.
- [13] Смирнов Г. Д. Ритмические электрические явления в центральной нервной системе, их происхождение и функциональное значение // Усп. совр. биол. 1956. Т. 42. № 3. С. 320–342.
- [14] Холодов Ю. А. Получение сеченовского торможения при непосредственном действии света или электромагнитного поля на центральную нервную систему. Студ. научн. конф. памяти Павлова (тезисы докл.). Стеклографич. издание МГУ, 1956.
- [15] Чепелюгина М. Ф. О роли афферентации в построении двигательных актов. Дис. ... канд. биол. наук. 1949.
- [16] Bartelmez G. W. Mauthner's cell and the nucleus motorius tegmenti // J. Comp. Neurol. 1915. Vol. 25. P. 87–128.
- [17] Beccari N. Recherche sulle cellule e sulle fibre di Mauthner e sulle loro connessioni in pesci e anfiibi // Arch. ital. Anat. Embriol. 1907. Vol. 6. P. 660–708 (ref. from Stefanelli, 1951).
- [18] Becher H. Über ein vegetatives, zentralnervöses Kerngebiet in der Netzhaut des Menschen und der Säugetiere // Acta neuroveget. 1954. Vol. 8. No. 4. S. 421–436.
- [19] Becher H. Beitrag zum feineren Bau der Retina // Verhandl. Anat. Ges. 1954. Bd. 100. S. 166–184.
- [20] Bodian D. The structure of vertebrate synapse. A study of the axon endings on Mauthner's cell and neighboring centers in the goldfish // J. Comp. Neurol. 1936. Vol. 68. P. 117–159.
- [21] Carmichael L. The development of behavior in vertebrates experimentally removed from the influence of external stimulation // Psychol. Rev. 1926. Vol. 33. P. 51–58.
- [22] Carmichael L. A further study of the development of behavior in vertebrates experimentally removed from the influence of external stimulation // Psychol. Rev. 1927. Vol. 34. P. 34–47.

- [23] *Carmichael L.* A further study of the development of behavior // Psychol. Rev. 1928. Vol. 35. P. 253–260.
- [24] *Carmichael L.* The growth of the sensory control of behavior before birth // Psychol. Rev. 1947. Vol. 54. P. 316–324.
- [25] *Coghill G. E.* The proliferation of cells in the spinal cord as a factor in the individuation of reflexes of the hind leg of *Amblystoma punctatum*, Cope // J. Compar. Neurol. 1933. Vol. 57. P. 327–360.
- [26] *Coghill G. E.* Myogenic action in embryos of *Fundulus* // Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1934. Vol. 31. P. 62–64.
- [27] *Coghill G. E.* New anatomical relations and the probable function of Mauthner's fibers // Psych. en Neurolog. Bladen. 1934. Vol. 38. P. 386–391.
- [28] *Detwiler S. R.* Further experiments upon the extirpation of Mauthner's neurones in amphibian embryos (*Amblystoma mexicanum*) // J. Exp. Zool. 1933. Vol. 64. P. 415–432.
- [29] *Detwiler S. R.* Vertebrate photoreceptors. N. Y., 1943.
- [30] *Detwiler S. R.* Quantitative studies on the locomotor capacity of larval *Amblystoma* (*A. jeffersonianum*) lacking Mauthner's neurone or the ear // J. Exp. Zool. 1947. Vol. 104. No. 3. P. 343–352.
- [31] *Detwiler S. R., Copenhaver W. M.* The growth and pigmentary responses of eyeless *Amblystoma* embryos reared in light and darkness // Anat. Rec. 1940. Vol. 76. No. 2. P. 241–254.
- [32] *Granit R.* Receptors and sensory perception. New Haven: Yale University Press, 1955.
- [33] *Gray J.* The role of peripheral sense organs during locomotion in the vertebrates // Symp. Soc. Exp. Biol. 1950. Vol. 4. P. 112–124.
- [34] *Greene W. F.* Histogenesis of Mauthner's neurone in *Amblystoma* // Anat. Rec. 1947. Vol. 97. P. 389.
- [35] *Herrick C. J.* The medulla oblongata of larval *Amblystoma* // J. Comp. Neurol. 1914. Vol. 24. P. 343–427.
- [36] *von Holst E.* 1935 Über den Prozeß der Zentralnervösen Koordination // Pflüg. Arch. 1935. Vol. 236. S. 149–158.
- [37] *von Holst E.* Über die nervöse Funktionsstruktur des rhythmisch-tätigen Fische Rückenmarks // Pflüg. Arch. 1939. Vol. 241. S. 569–612.
- [38] *Hoyle G.* The response mechanism in ascidians // J. Mar. Biol. Assoc. 1952. Vol. 31. P. 288–305.
- [39] *Kauri H.* Das Licht als Hemmender Faktor bei der Larvenentwicklung der Wechselköte (*Bufo viridis* Laur.) // Oikos. 1955. 6 (1). S. 78–91.
- [40] *Knight A. R.* Ethology and psychology // Adv. Sci. 1955. 12 (45). P. 24–27.
- [41] *Kolmer W.* Über einen sekretartigen Bestandteil der Stäbchenzapfenschicht der Wirbeltierretina // Pfl. Arch. 1909. Vol. 129. S. 35–45.
- [42] *Lehman D.* A critique of Lorenz's theory of instinctive behavior // Quart. Rev. Biol. 1953. No. 28. P. 337–363.
- [43] *Lorenz K. Z.* The comparative method in studying innate behavior patterns // Symp. Soc. Exp. Biol. 1950. Vol. 4. P. 221–268.
- [44] *Magoun H. W.* Caudal and cephalic influences of brain stem reticular formation // Physiol. Rev. 1950. Vol. 30. P. 459–474.
- [45] *Mauri K.* On the finer structure of the synapse of the Mauthner cell with especial consideration of the «Golgi-net» of Bethe, nervous terminal feet and the «nervous pericellular terminal net» of Held // J. Comp. Neurol. 1918. Vol. 30. P. 127–167.

- [46] *Oppenheimer J. H.* Locomotor reaction of *Fundulus* embryos with abnormal Mauthner's neuron // *Proc. Sec. Exp. Biol. & Med.* 1945. Vol. 58. P. 338–343.
- [47] *Roeder K. D.* Spontaneous activity and behavior // *Scient. Monthly.* 1955. Vol. 80. No. 6. P. 362–370.
- [48] *Stefanelli A.* The Mauthnerian apparatus in the *Ichthyopsida*; its nature and function and correlated problems of neurohistogenesis // *Quart. Rev. Biol.* 1951. Vol. 26. P. 17.
- [49] *Szepešwol J.* Les connexions et la nature de la cellule de Mauthner chez l'Axolotl // *C. R. Soc. de Biol.* 1935. Vol. 119. P. 184–186.
- [50] *Szepešwol J.* The influence of the eyes on the melanophores in Amphibia // *Anat. Rec.* 1945. Vol. 93. P. 185.
- [51] *Tagliani G.* Le fibre di Mauthner nel midollo spinale dei vertebrati inferiori // *Arch. Zool.* 1905. Vol. 2. P. 385–437 (ref. from Stefanelli, 1951).
- [52] *Tracy H. C.* The development of motility and behavior reactions in the toadfish (*Opsanus tau*) // *J. Comp. Neurol.* 1926. Vol. 40. P. 253–369.
- [53] *Wang G. H., Lu T. W.* Development of swimming and righting reflexes in frog (*Rana guentheri*). Effects thereon of transection of central nervous system before hatching // *J. Neurophysiol.* 1941. Vol. 4. No. 2. P. 137–146.
- [54] *Weiss P.* Self-differentiation of the basic patterns of coordination // *Comp. Psychol. Monographs.* 1941. Vol. 17. No. 4.
- [55] *Weiss P.* Experimental analysis of coordination by the disarrangement of central-peripheral relations // *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1950. Vol. 4. P. 92–111.
- [56] *Whiting H. P.* Functional development in the nervous system. *Biochemistry of the Nervous System.* N. Y., 1955. P. 85–103.

1974

Множественное происхождение нейронных популяций

[Фрагменты из книги]

САХАРОВ Д. А. Генеалогия нейронов. М.: Наука, 1974.

1. Введение

Современной физиологией прочно установлено, что клеточная популяция нашей нервной системы имеет весьма пестрый состав. То, что на периферии существуют разные медиаторные механизмы, было известно давно; вслед за тем обнаружилось, что разнообразие химических синапсов и, следовательно, качественное разнообразие самих нейронов еще более характерно для головного мозга.

Задача этой книги — показать, что причину медиаторных особенностей того или иного нейрона следует искать в его родословной. Здесь будет рассмотрена гипотеза, состоящая в том, что наша нервная система представляет собой сборное клеточное образование, что в ней взаимодействуют нервные клетки, которые не идут из одного корня.

Сам по себе генеалогический подход, связывающий специфические особенности клеток и тканей с историей их развития, не нов. Большая заслуга в теоретическом обосновании такого подхода принадлежит Н. Г. Хлопину, который, однако, считал его неприложимым к нервной ткани [66].

Развиваемое в этой книге представление о генетической разнородности нервных клеток можно рассматривать как дальнейшую конкретизацию нейронной теории. Субстрат нервных процессов не только прерывен (в чем уже нет сомнений), но и представлен качественно разными клеточными звеньями. Множественное происхождение нейронов, которое для удобства будет далее называться *полигенезом*, мыслится как главная, но не единственная причина разнообразия медиаторных механизмов. Предполагается, что на протяжении процесса эволюции нейроны, сохраняя исходный тип химизма, не оставались неизменными; внутри каждой клеточной линии могла иметь место дивергентная дифференциация, которая еще больше увеличивала названное разнообразие. В последней главе читатель найдет обсуждение этого, а также некоторых других проявлений эволюции медиаторов.

И всё же, отдавая должное эволюции нервной системы, предлагаемое представление относит возникновение клеточной разнородности к исходному пункту этой эволюции. Тем самым точка зрения автора отличается от распространенного мнения, что химические синапсы становились разными по мере того, как всё более усложнялись функции нервной системы и всё более специализировались составляющие ее нейроны. Нужно, однако, отметить, что такое мнение никем детально не рассматривалось и не аргументировалось — имелось, по-видимому, в виду, что это само собой разумеется.

Каких-нибудь полтора-два десятилетия назад проблемы не существовало — никто не задавался вопросом о причине множественности медиаторных механизмов, поскольку не был еще известен сам феномен. Существование химических синапсов в центральной нервной системе оставалось недоказанным, а наличие двух медиаторных механизмов — холинергического и адренергического — в периферических окончаниях объясняли тем, что один антагонистичен другому.

Развитие микроэлектродных и электронно-микроскопических исследований убедило физиологов, что концепция химических посредников приложима к центральным синапсам. Но почти одновременно с этой победой химическая теория синаптической передачи стала терять свою логическую стройность: не оправдались ожидания тех, кто надеялся найти некий «центральный передатчик», а также и тех, кто думал, что в мозге, как на периферии, работают два антагонистических медиатора. Медиаторов оказалось много.

Еще не будучи осознанными теоретически, факты о множественности медиаторных веществ привлекли пристальное внимание медиков, которые обоснованно усмотрели в этом новые возможности понять природу ряда нервных и психических заболеваний и найти способы их лечения. Можно даже говорить о первых успехах в этом направлении. Тем настоятельнее встает задача разобраться в нейробиологической стороне вопроса — оценить медиаторное разнообразие, его природу и смысл.

Читателю уже в общих чертах известно решение, предлагаемое автором этой книги. Наверное, к такому решению можно было прийти разными путями. Путь, которым шел автор, определен его личными пристрастиями и некоторыми обстоятельствами необязательного характера. Хотелось бы назвать два момента, наложивших на книгу несомненный отпечаток.

Во-первых, полное предпочтение отдается здесь сравнительному методу исследования. Такой подход, вообще, не очень распространен, но он вполне традиционен для отечественной физиологии, в которой прочно утвердился идея, что для понимания функции важно знать историю ее развития (Л. А. Орбели, Х. С. Коштоянц, А. Г. Гинецинский и многие другие). Хачатур Сергеевич Коштоянц (1900—1961), под руководством которого автор начал работать в нейробиологии, особенно настойчиво подчеркивал важность

исторического подхода при анализе химической основы нервной деятельности и много сделал для развития сравнительных исследований в этой области. Накопленный эволюционной физиологией опыт приложим к разным конкретным проблемам, в том числе и к нашей: ведь только в общем виде ясно, что разнообразие медиаторов является результатом исторического развития нервной системы, но без специального разбора не понять закономерностей этого процесса.

Второй субъективный момент — место, занимаемое в книге брюхоногими моллюсками. Бесспорно, у гастропод, имеющих особенно крупные нейроны, состав нейронных популяций и клеточные механизмы передачи изучены полнее, чем у многих других животных. Но в действительности имели значение не эти объективные, а личные причины, — то, что к постановке названных вопросов и попыткам понять природу химической мозаики, наблюдающейся в нервной системе млекопитающих, автор пришел в ходе исследования нейронов брюхоногих моллюсков.

Что касается мотивов, побудивших заняться изучением нервных клеток гастропод, то их прекрасно сформулировал много десятилетий назад другой исследователь — Н. П. Вагнер. Трудно удержаться и не процитировать нескольких фраз:

При первом взгляде на узлы нервной системы клиона каждый наблюдатель наверно будет поражен громадной величиной их клеток. При взгляде на эту громадную величину... мне пришло на мысль исполнить давнишнее желание и разобрать хоть у одного беспозвоночного типа вполне весь комплекс нервной системы. Такой разбор, по всей вероятности, повел бы к объяснению, хотя гадательному, многих функций нервной системы у большей части, если не у всех, беспозвоночных животных. Правда, мне хотелось сделать эту работу без особого труда, и прозрачность, или, так сказать, откровенность нервной системы клиона давала мне в этом случае надежду на успех [7, с. 122].

Цитата взята из монографии Н. П. Вагнера «Беспозвоночные Белого моря», напечатанной в 1885 г. Профессор Петербургского университета Николай Петрович Вагнер создал при Соловецком монастыре первую в России морскую биологическую станцию, где и выполнил великолепное для своего времени нейробиологическое исследование клиона — крылоногого моллюска, называемого также морским ангелочком (*Clione limacina*).

Прошло три четверти столетия, и в роли такого наблюдателя, бросившего «первый взгляд на узлы нервной системы клиона», вдруг довелось оказаться мне. Наверное, эта история повторится еще не раз, и каждого нового наблюдателя заново поразит сверкание окологлоточного ожерелья и нагая зримость нейронов, которую Вагнер весьма точно назвал «откровенностью».

Кстати, и слово *ожерелье*, которое непосвященному покажется художественной вольностью, во времена Вагнера служило рутинным анатомическим термином. Книгу Вагнера, впрочем, я нашел и прочитал лишь через несколько лет после встречи с ганглиями клиона.

Назвать эту встречу случайной было бы неверно: к поискам в этом направлении побуждали блестящие успехи французских авторов — А. Арванитакиса, Н. Халазонитиса, Л. Тауца, которые в середине 50-х гг. обогатили клеточную физиологию новым замечательным объектом — гигантскими нейронами аплизии. Клион вселял надежду на то, что объекты, сравнимые по своим достоинствам с недоступной аплизией, могут быть найдены в нашей фауне. В самом деле, за работой, выполненной на ганглиях клиона [49], последовало обнаружение гигантских нейронов у беломорских голожаберных [50], затем — еще более крупных — у дальневосточной тритонии [8], и в результате работа на нейронах гастропод стала для автора главным занятием.

Нужно признаться, что в течение нескольких лет изучение нервных клеток моллюсков не было связано с какой-то определенной задачей или проблемой. Интерес к объекту носил общий характер, и я стремился узнать об этих клетках как можно больше. В ряду других исследований проводилось картирование нейронов, различающихся по физиологическим или химическим характеристикам. В ходе работы было замечено, что клетки с одинаковыми наборами свойств можно найти у разных видов гастропод — даже у видов, весьма далеких друг от друга во всех отношениях. Это наблюдение вызвало специальный интерес и повлекло вывод о существовании гомологичных нейронов и о консервативности их специфического химизма [52, 53]. Отсюда было уже недалеко до гипотезы полигенеза [54, 279].

Эта гипотеза рассматривается в книге двояко: и «в чистом виде», и в связи с тем конкретным моллюсковым материалом, который привел к постановке связанных с ней вопросов и подсказал решение. <...>

В собственные результаты, на которые я опираюсь, вложены опыт, знания и труд многих людей. В первую очередь я должен здесь назвать коллектив лаборатории физиологии им. Х. С. Коштоянца Института биологии развития АН СССР, возглавляемый членом-корреспондентом АН СССР Т. М. Турпаевым. Я особенно благодарен за ценное сотрудничество Г. Н. Коробцову, С. Н. Нистратовой и Н. К. Остроумовой (Чернопятовой). Ряд работ выполнен совместно с коллегами из Института биологической физики АН СССР (В. Л. Боровягин, Б. Н. Вепринцев, И. В. Крастс), Научно-исследовательского института неврологии АМН СССР (А. В. Сахарова) и Биологического института, АН Венгрии (Я. Шаланки, И. Ж.-Надь) — всем им выражаю самую сердечную признательность. Свою благодарность я хотел бы выразить и тем, от кого получал критику и советы в период работы над рукописью: Г. А. Бузникову, Н. Н. Дёмину, П. Г. Костюку, Л. Г. Магазанику, М. Я. Михельсону,

Н. А. Смиттен, Т. А. Сперанской и в особенности Т. М. Турпаеву, взявшему на себя редактирование книги.

2. Неоднородность клеточного состава нервной системы млекопитающих

<...>

3. Постановка вопроса о природе медиаторной специфичности

3.1. Аналогия или гомология?

Если медиаторное разнообразие нейронов млекопитающих имеет какую-то причину, то эта причина должна быть действительной не только для млекопитающих, но и для других организмов, имеющих нервную систему. Вряд ли могут быть сомнения в том, что составом нейронных популяций у всех животных управляют одни и те же законы.

В самом деле, при сравнении организмов, относящихся к разным зоологическим типам, бросается в глаза, что их нейронные популяции не просто разнородны, но разнородны закономерно: у очень разных животных наборы медиаторов включают одни и те же вещества. Так, у ракообразных и насекомых в списке установленных или предполагаемых медиаторов мы находим глутамат, гамма-аминомасляную кислоту, дофамин, серотонин, ацетилхолин, пептиды. Почти все названные вещества, вероятно, выполняют медиаторную функцию в нервной системе моллюсков. Короче говоря, несомненно, что нейроны, относящиеся к одному и тому же типу медиаторной специфичности, могут встречаться в таких неродственных нервных образованиях, как ганглиозные тяжи турбеллярий, цепочечная нервная система аннелид и артропод, окологлоточное ожерелье гастропод и т. д. [см. обзоры 132, 153–155, 166, 209, 212, 247, 270, 279, 334].

Теорию, объясняющую разнородность клеточного состава нервной системы млекопитающих, нельзя было бы признать удовлетворительной, если бы она оказалась неспособной объяснить эту универсальную распространенность нейронов, проявляющих одинаковую медиаторную специфичность. Несомненно, что теория должна отвечать сразу на два вопроса: во-первых, почему разные медиаторы сосуществуют в одной нервной системе и, во-вторых, почему одинаковые медиаторы представлены в разных, в том числе негомологических нервных органах.

Поставив вопрос в такой форме, мы тем самым сразу же ограничим количество мыслимых ответов. Эволюционная биология знает немного теоретически возможных причин сходства биологических структур. Такую экзотическую причину, как мимикрия, можно сразу отбросить. Вряд ли заслуживает внимания и другая нетривиальная причина — случайное совпадение: в нашем случае совпадений слишком много, чтобы считать их случайными. Остается классическая дилемма — **аналогия** или **гомология**.

Напомним, что гомологичными называются структуры, связанные общностью происхождения, т. е. восходящие к одной и той же предковой структуре. Как видно из определения, гомологичные структуры могут и не проявлять черт сходства; сходство, однако, часто имеет место и используется при установлении гомологии структур. Подробнее с современным состоянием концепции гомологии можно ознакомиться по специальным статьям [13, 109], из которых вторая посвящена гомологиям в нервной системе; в ней же рассматриваются примеры ошибочного применения термина «гомология».

Напротив, в случае аналогии сходные признаки развиваются структурами независимо (конвергентно) и адаптивно под воздействием сходных условий функционирования или общности выполняемых задач. Сходство аналогичных структур поверхностно, так как оно может появляться у совершенно неродственных образований. Но даже в случае так называемых параллелизмов, когда аналогично сходные структуры родственны, рассматриваемые черты сходства возникают не в результате родства, а независимо, под влиянием сходных условий развития.

3.2. Гипотеза полигенеза

Предложенная мной в 1970 г. гипотеза полигенеза нейронов [53, 279], о которой уже было сказано несколько слов, реализует одну из двух альтернативных возможностей — а именно ту, что объясняет медиаторное сходство нейронов общностью их происхождения. Я говорил выше и о том, что гипотеза имела фактические основания. Сейчас, однако, было бы удобнее не касаться этой стороны дела и представить оба возможных объяснения в априорной форме, чтобы затем сопоставить имеющиеся факты с каждым из них.

Гипотеза полигенеза рассматривает множественность медиаторов как следствие гистогенетической разнородности нейронных популяций.

Мы не знаем, как в действительности формировалась нейронная популяция позвоночных или членистоногих, или моллюсков, но постулируем, что в этом принимали участие нейроны, относящиеся к разным клеточным линиям, причем каждая такая линия возникла независимо от других. Если разные линии нейронов существовали в диффузной нервной системе примитивных многоклеточных, то легко себе представить, что нейроны, относящиеся к

одной и той же линии, могли оказаться в составе любых формаций, образовавшихся при ганглионизации. Гипотезой полигенеза постулируется также, что медиаторный химизм консервативен и что изменения химизма, которые происходили в процессе эволюции нервной системы, были изменениями в пределах исходного типа, специфического для каждой клеточной линии.

По смыслу своему предлагаемая гипотеза носит генетический характер: она связывает специфический медиаторный химизм с особенным происхождением. Химическое сходство, с этой точки зрения, должны проявлять клетки, имеющие общее происхождение, т. е. гомологичные; при этом не имеет значения, какую функцию они выполняют.

3.3. Альтернатива: функциональная специализация

Гипотеза полигенеза противостоит распространенному убеждению в том, что между функцией нервного окончания или самого нейрона, с одной стороны, и типом медиаторного химизма — с другой, имеется причинная связь.

Нельзя сказать, что это убеждение лишено оснований. Те, кто называет гамма-аминомасляную кислоту и глицин тормозными медиаторами, а глутамат — возбуждающим медиатором, знают, что такая терминология подкреплена фактическими данными, а ведь в ней как раз закрепляется за медиатором определенная синаптическая функция.

Между тем в этих и других подобных случаях отношения причинности далеко не самоочевидны. К примеру, можно думать, как это делают некоторые авторы, что клетка выделяет пептидный нейрогормон, потому что она нейросекреторная; но можно рассуждать и обратным образом, а именно, что нейрон становится нейросекреторным вследствие своей пептидергичности, поскольку с таким типом химизма ему трудно обеспечить лабильную синаптическую передачу.

Ниже у нас будет возможность вернуться к вопросу о характере взаимоотношений между химизмом и функцией нейрона, а пока лишь констатируем, что на этой основе можно, в принципе, представить себе конвергентное появление одного и того же типа медиаторного химизма в разных нейронах.

Для этого нужно предположить, что на ранних этапах развития нервной системы все нейроны обладали одинаковым малоспециализированным химизмом и что затем, по мере углубления функциональной специализации нервных клеток, их медиаторный обмен становился всё более специализированным. Из такой схемы логически вытекает, что химическая разнородность нейронов лучше всего должна быть выражена у высших животных, тогда как у животных, стоящих на низших ступенях эволюции нервной системы, нейроны должны быть более или менее одинаковыми. В разных линиях эволюции нервной системы нейроны, сталкивающиеся со сходными функциональными

задачами, должны независимо друг от друга приобретать сходный медиаторный химизм.

Пожалуй, последовательнее других такое понимание природы разнообразия нейронов выразил Т. Лентц в своей книге «Примитивные нервные системы» [231]. «Я считаю, — пишет Лентц, — что нервная система примитивного предкового организма состояла из нервных клеток единственного базового типа... Примитивная нервная клетка, видимо, была способна продуцировать нейрогуморы и нейросекрет и, следовательно, могла дать начало как обычным нейронам, так и нейросекреторным клеткам. Вначале оба класса веществ, видимо, действовали гормонально. Обычные нейроны приобрели специализацию в основном для образования нейрогуморов и выделения веществ в синаптических контактах на эффекторы, где эти агенты действуют как нервные передатчики. Путем специализации в основном для секреции полипептидных гормональных веществ и выведения этих веществ во внеклеточные пространства или возле сосудистых систем примитивная нервная клетка могла дать начало нейросекреторным нейронам. У высших животных случаи, когда нейрогуморы действуют на большом расстоянии и, следовательно, выполняют гуморальные функции, или когда в одной и той же клетке имеется комбинация нейрогуморов и нейросекреторного вещества, видимо, свидетельствуют, что такие клетки сохранили или обрели способность вернуться к примитивному состоянию» [231: 117–118]. Лентц считает, что специализация нейронов в ходе эволюции выражалась в уменьшении числа медиаторов, секретируемых в аксонных окончаниях (например, о специализации вставочных и моторных нейронов он пишет: «Можно думать, что... их агенты-передатчики были ограничены до небольшого числа нейрогуморов» [231:117]).

В приведенных словах речь не идет о том, каким способом у разных животных появляются нейроны с одинаковым типом химизма, но это легко себе представить, если предположить, что схема Лентца работает параллельно в разных линиях эволюции многоклеточных животных. Вообще, явления параллелизма и, шире, аналогичного развития нервных структур хорошо известны, и вполне естественно, что этот теоретический опыт переносится некоторыми авторами на анализ медиаторного химизма.

Как известно, крупнейший гистолог-эволюционист академик А. А. Заварзин проявлял особый интерес к явлениям параллельного развития нервных структур [18]. Не случайно в работах близких к Заварзину авторов развивается мысль, что сходные по своему назначению нервные клетки должны обладать сходным медиаторным химизмом. Мы имеем в виду, в частности, попытки доказать, что так называемая симпатическая нервная система первичноротых имеет адренергическую природу [324, 271].

Профессор М. Я. Михельсон, признанный авторитет в области сравнительной фармакологии, неоднократно говорил в своих работах о независимом

приобретении нейронами холинергического типа специфичности у первичноротых и вторичноротых животных [39, 243]. Процитируем одну из работ: «Я, — пишет М.Я. Михельсон, — хотел бы привлечь внимание к факту, что у кишечнорастворимых холинергическая передача не доказана и сомнительно, что имеет место химическая передача нервных импульсов (см., однако, [38: 341–343]! — Д. С.). Тем не менее природа нашла ацетилхолин в качестве одного из химических передатчиков в обеих главных ветвях филогенетического древа животных — в ветви первичноротых и в ветви вторичноротых. Я хотел бы подчеркнуть, что ацетилхолин найден на роль передатчика в филогенетических линиях, которые развивались независимо одна от другой в течение сотен миллионов лет. Можно думать, что молекула ацетилхолина — очень удобный кандидат на роль медиатора» и т. д. [243: 129].

Число таких примеров легко расширить. Все они свидетельствуют о широкой распространенности представлений, которым противостоит предложенная нами гипотеза. Эти представления, если попытаться выразить их в логически последовательной форме, должны звучать примерно так:

1. Медиаторная специфичность появляется у нейронов в процессе их эволюции как результат специализации химизма; иными словами, все специфические типы нейронов являются продуктами дивергентной эволюции примитивного плюрихимического нейрона, способного синтезировать и секретировать смесь медиаторных веществ.
2. Специализация химизма имела место в процессе эволюции в связи с функциональной специализацией нейронов; иными словами, у нейронов, которые сталкивались со сходными функциональными задачами, независимо развивался сходный тип медиаторного химизма.

3.4. Что важно знать для проверки гипотез

Априорно каждая из двух рассмотренных гипотез удовлетворяет условиям задачи, объясняя и различия, и сходство. Их исходные постулаты при этом взаимно противоположны:

	Гипотеза полигенеза	Альтернатива
Един ли источник происхождения нейронов?	Нет	Да
Адаптивен ли тип медиаторного химизма?	Нет	Да
Приобретается ли нейронами свойство медиаторной специфичности в процессе эволюции нервной системы?	Нет	Да
В чем причина существования нейронов с одинаковым медиаторным химизмом у разных животных?	Общность происхождения таких нейронов (гомология)	Общность условий функционирования таких нейронов (аналогия)

Очевидно, что два объяснения не сходятся ни в едином пункте. Это естественно, так как только в такой форме они не обременены внутренними противоречиями.

Обращаясь теперь от этих априорных схем к реальным фактам, мы знаем, что лишены прямой возможности изучить, одинаковыми или разными были нейроны в момент их возникновения в филогенезе животных, сохраняли изначальный тип химизма или приобрели специфичность в ходе эволюции. Однако каждая из двух гипотез жестко связана с некоторыми следствиями, подлежащими экспериментальной проверке. Сравнительное изучение нервных клеток должно дать разные результаты в зависимости от того, какая из гипотез верна.

Если правильна функциональная гипотеза, то должно существовать соответствие между типом медиаторного химизма и функцией нейрона или физиологическими свойствами его аксонных окончаний.

Напротив, генетическая гипотеза допускает, что при одном и том же медиаторе клетки и синапсы могут обладать совершенно разными свойствами и выполнять разные функции.

Далее, функциональная гипотеза предсказывает, что качественная неоднородность нейронного состава будет тем невнятнее выражена, чем проще нервная система. Если же верна генетическая гипотеза, то в простых нервных системах может оказаться так же много типов химизма, как в сложных.

Наконец, если сравнивать нейроны, относящиеся к одному и тому же химическому типу, но к разным нервным системам, то и здесь ожидаются разные результаты. При правильности функциональной гипотезы чем примитивнее нервная система, тем менее выраженной будет химическая специфичность, так что, например, холинергический нейрон должен быть отчасти нехолинергическим, зато дофаминергический должен быть «немного холинергическим», «немного пептидергическим» и т. д. Генетическая же гипотеза не ожидает от примитивных нейронов плюрихимизма и предсказывает, что степень специфичности нейронов должна быть равной на всех уровнях эволюции нервной организации.

4. Неоднородность клеточного состава нервной системы виноградной улитки

<...>

4.5. Заключение

Резюмируем полученные результаты, обращая внимание на те из них, которые важны для дальнейшего обсуждения поставленных вопросов.

Отметим прежде всего электрофизиологические данные, свидетельствующие о том, что знак и механизм реакции на медиатор определяется специфическим характером рецепторов воспринимающей клетки. Ни к одному из медиаторных веществ, изученных на нейронах моллюсков, не приложимо название «возбуждающий медиатор» или «тормозной медиатор», каждое из них оказывает и возбуждающие, и тормозные воздействия.

Далее, результаты исследования показывают, что клеточная популяция нервной системы улитки весьма разнородна и что ее разнородность носит постоянный, строго фиксированный характер.

Постоянство клеточной мозаики демонстративно выявляется электрофизиологически. Индивидуальные клетки или группы клеток обнаруживают особенные, только им присущие сочетания свойств — таких, как характеристики собственной электрической активности, своеобразие синаптического притока, т. е. связей с другими нейронами, знак и ионный механизм реакций на медиаторы и т. д. Эти особенные свойства выражены с таким постоянством, что исследователь может картировать клетки с известными характеристиками. В некоторых случаях индивидуальные клетки или группы нейронов можно опознавать визуально, в других они внешне не отличаются от окружающих нейронов, но могут быть идентифицированы в эксперименте. Также и гистохимическое исследование подтверждает важный факт гетерогенности и постоянства клеточной мозаики.

Накопленные данные, хотя они и далеки от полноты, дают некоторое представление о том, насколько разнородна нейронная популяция у улитки. Особенно богатую информацию об этом дают электронно-микроскопические исследования. При рассмотрении этих результатов мы можем исходить из утвержденного опытом современной нейробиологии положения, что особенному типу передачи в химических синапсах соответствует особенный ультраструктурный тип секреторных органелл. Полученные нами данные, дополненные литературными, свидетельствуют, таким образом, о том, что нейроны и синапсы улитки относятся к большому числу разных химических типов. Одновременно электронно-микроскопические данные полностью подтверждают факт постоянства нейронной мозаики и картины нервных связей: клетки определенного типа имеют закономерное расположение и иннервация определенных эффекторных клеток всегда осуществляется совершенно определенными типами нервных окончаний.

<...>

Нельзя не обратить внимания и на то, насколько разнообразны у улитки типы нейроэффлекторных окончаний. При этом остаются полностью неизученными нейроэффлекторные отношения в целых системах органов улитки — в половой, пищеварительной, выделительной и т. д., где медиаторное разнообразие, быть может, окажется еще более выраженным.

Однако даже из имеющегося ограниченного материала видно, что в распределении этого разнообразия эфферентных нервных элементов есть закономерность. В иннервации ретрактора пениса участвуют, судя по описаниям, те же типы нервных волокон, которые представлены в ноге. Смысл этого совпадения станет понятным, если вспомнить, что ретрактор пениса имеет у улитки педальное происхождение, т. е. является дериватом мышцы ноги. Другой изученный ретрактор — ретрактор щупальца — происходит из другой, колумеллярной мышцы, и характер иннерваций здесь совершенно иной, чем в ноге или ретракторе пениса, хотя оба ретрактора очень сходны по характеру своего функционирования. Значение этих данных будет подробно рассматриваться в главе 6, а пока нужно перейти к главе 5, которая посвящена вопросу о родственных отношениях клеточных структур нервной системы виноградной улитки.

5. Клеточные гомологии в нервных системах гастропод

5.1. Критерии установления гомологии

Зная хотя бы отчасти состав клеточной мозаики в нервной системе виноградной улитки, мы можем сравнивать его с нейронной популяцией какого-нибудь другого изученного вида — например, аплизии. Сравнение покажет, что в этих разных нервных системах имеются клетки со сходными наборами свойств.

Попытавшись проанализировать природу этого сходства, мы придем к выводу, что оно отнюдь не конвергентного характера: идентичными свойствами обладают нейроны одинакового происхождения — гомологичные нейроны.

Мысль о существовании отдаленных гомологий на уровне индивидуальных клеток возникла у автора этих строк в конце 60-х гг., и то, что она подтверждается, казалось совершенно поразительным. Помню, каким большим волнением было в то время думать и писать, что наша ППа1 не просто похожа на R15 аплизии, а это та же самая клетка, только сидящая в другой нервной системе! Но проходит совсем немного лет, и с этим свыкаешься, и уже без эмоций, лишь с удовлетворением читаешь о поразительном (честно-то говоря) факте, что эти две клетки, находящиеся в таких далеких нервных системах, дают идентичную картину белкового синтеза, непохожую на ту, которая характерна для других, соседних нейронов [162, 162a]. Так, думаешь, и должно быть: ведь нейроны гомологичные.

Читатель, знакомый с предметом, простит мне эту небольшую экскурсию за пределы делового стиля, потому что он сам в своей работе встречается с похожими вещами.

Итак, нас сейчас интересуют критерии гомологии.

Вопрос о критериях многократно пересматривался, и в настоящее время большинством эволюционистов приняты критерии гомологии, выдвинутые немецким морфологом Ремане. В отечественной литературе этому вопросу посвящен критический обзор М. С. Гилярова [13], из которого можно почерпнуть необходимые сведения о критериях Ремане. Выполняться должен один из трех критериев. Критерий положения учитывает позицию структур в их отношении к другим сравнимым структурам. Критерий специального качества становится важным, когда позиции сравниваемых структур различны; при этом сходство должно наблюдаться по нескольким разным качественным признакам. Наконец, критерий непрерывности помогает гомологизировать несходные структуры, если между ними в сравнительном ряду имеются образования, отвечающие первым двум критериям.

Прилагая эти критерии к нервным клеткам, нужно учитывать некоторые особенности этих структур. При рассмотрении вопроса о гомологии клеток, относящихся к разным нервным системам, нельзя ограничиваться данными о положении тел нейронов; очень важно располагать также данными о клеточных отростках и их связях. Не исключено, что изменения положения нейронов, связанные с процессами ганглионизации, концентрации ганглиев и т. п., гораздо сильнее сказываются на позициях клеточных тел, чем на положении рабочих отростков. Это можно иллюстрировать рядом примеров, ограничимся ссылкой на собственные данные о катехоламиновых нейронах pedalного отдела нервной системы гастропод (5.3.4.). Учет этого обстоятельства позволяет применять критерий положения при гомологизировании нервных клеток, тела которых в ходе эволюции сильно изменили свои позиции.

Далее, важно иметь в виду, что специфические нейроны часто меняют свою позицию не изолированно, а вместе с комплексом окружающих нейральных структур: так обычно происходит при концентрации ганглиев. Это обстоятельство также облегчает применение критерия положения.

Наконец, важно отметить, что каждый нейрон обладает не какой-то одной особенной чертой, а комплексом специфических характеристик — химических, ультраструктурных и физиологических. Это делает возможным использование критерия специального качества, особенно важного при установлении отдаленных гомологий между нервными клетками.

Сочетая разные критерии, можно с большой уверенностью проследить ряды гомологичных нервных клеток — от вида к виду, от семейства к семейству и дальше.

<...>

5.3. Установление клеточных гомологий

5.3.1. Гомологи метациеральных клеток ПЦ1 и ЛЦ1

Содержащие серотонин парные гигантские нейроны виноградной улитки, расположенные на вентральной поверхности церебральных ганглиев, описаны в главе 4 и обозначены нами как ПЦ1 и ЛЦ1. Примеры установления клеточных гомологий интересно начать с этих нейронов потому, что вопрос об их гомологах поднимался еще в старой сравнительно-анатомической литературе. Дело в том, что у многих видов, относящихся к отряду стебельчатоглазых, на вентральной стороне церебральных ганглиев имеется пара клеток, выделяющихся крупными размерами, и было вполне естественно предположить, что эти клетки гомологичны [см., например, 102]. Следовательно, для близких форм существование клеток-гомологов признается давно.

Но, опираясь только на такие признаки, как позиция и размер тела клетки, очень трудно проследивать ряд гомологичных клеток. В данном случае этот ряд не выходил за пределы отряда.

Однако, опираясь на критерий положения, можно установить не только ближние, но и отдаленные гомологии нейронов ПЦ1 и ЛЦ1. Для этого нужно учитывать относительные позиции и форму не столько тел нейронов, сколько их отростков, о чем говорилось в разделе 5.1.

Для клеток ПЦ1 и ЛЦ1 виноградной улитки хорошо известно, куда следует каждая из трех аксонных ветвей: одна покидает ганглий через наружный губной нерв, другая — через церебробуккальный коннектив и третья уходит в церебральную комиссуру [204]. Коттрелл, применив инъекцию проционного желтого, показал, что клеточный отросток сначала делится на две ветви, из которых одна направляется к церебральной комиссуре, а другая в свою очередь дает начало двум ветвям, названным выше [131].

Если сравнить эту картину с тем, что известно для парных гигантских церебральных нейронов голожаберного моллюска тритонии (клетки 8 и 19 по [347]), то получается поразительное совпадение. Как нашла М. С. Манохина, у каждого из двух нейронов отросток сначала делится на две ветви, из которых одна входит в церебральную комиссуру, тогда как другая подходит к основанию нерва С4 и церебробуккального коннектива и здесь снова делится, посылая по ветви в каждый из этих стволов. Наконец, электрофизиологические исследования Дорсетта [144] и Уиллоуса [347], сделанные на двух разных видах тритоний, показали наличие связей этих гигантских нейронов с буккальными ганглиями. Каждый из нейронов посылает свои импульсы к буккальным ганглиям через оба церебробуккальных коннектива — правый и левый. Даже в этой детали пара нейронов тритонии проявляет замечательное сходство с клетками ПЦ1 и ЛЦ1 виноградной улитки.

Таким образом, несмотря на огромные различия в анатомии ЦНС виноградной улитки и тритонии, удастся с большой надежностью установить гомологию гигантских церебральных клеток, пользуясь критерием положения.

Вместе с тем сходным оказывается и медиаторный химизм рассматриваемых нейронов виноградной улитки и тритонии. У виноградной улитки, как уже говорилось, клетки ПЦ1 и ЛЦ1 выделяются среди окружающих нейронов тем, что они содержат серотонин, который выполняет синаптические функции в аксонных терминалях этих нейронов (см. 4.). Точно так же в церебральных отделах цереброплевральных ганглиев тритонии гигантские парные нейроны, по данным М. С. Манохиной и Л. В. Кузьминой [37], подтвержденным американскими нейрехими́ками [331], содержат серотонин.

Вывод о гомологии рассматриваемых нейронов виноградной улитки и тритонии я сделал в свое время, не располагая еще данными о наличии серотонина в парных гигантских церебральных нейронах тритонии, но у меня были такие данные для другого голожаберного слизня — дендронота [54, 279]. Вывод этот означал, что и у других легочных, а также у других заднежаберных моллюсков в церебральных отделах ЦНС можно найти крупные парные нейроны, содержащие серотонин, и что все эти клетки должны относиться к одному клеточному ряду.

Данные, накопившиеся за последующее время, свидетельствуют, что это в самом деле так.

Гистохимическое исследование показало, что у стебельчатоглазых улиток и слизней, имеющих пару гигантских нейронов в вентральном метациеребруме, эти клетки во всех изученных случаях содержат серотонин. Я сам это видел у *Eobania vermiculata*, *Caucasotachea* sp. (Helicidae), *Bradybaena fruticum* (Bradybaenidae), *Limax maximus* (Limacidae). Литературные данные имеются для *Helix aspersa* [292], *Limax maximus* [262] и для южноамериканской улитки *Strophocheilus oblongus*, представляющей древнее семейство *Strophocheilidae* [195].

Еще раньше гигантскую пару нейронов, содержащих серотонин, мы нашли в церебральных ганглиях прудовика [286]. Вслед за тем английские авторы сообщили, что пара серотонинсодержащих гигантских нейронов имеется у другого представителя сидячеглазых пульмонат — катушки [238]. Недавно на прудовике я провел дополнительное исследование, чтобы уточнить позицию гигантских клеток, содержащих серотонин. Оказалось, что они расположены на латеральных склонах передней доли каждого из церебральных ганглиев. При этом в правом ганглии кпереди от серотонинсодержащего нейрона лежит однородная группа нейронов среднего размера; в левом ганглии эта группа слабо представлена или отсутствует, так что гигантский нейрон занимает, как у тритонии, переднее положение.

По-видимому, несимметричная группа нейронов передней доли соответствует мезоцеребральным нейронам виноградной улитки, которые также распределены несимметрично (правая группа значительно крупнее левой). Далее, я нашел, что отросток серотонинсодержащего нейрона делится на некотором расстоянии от клетки на две ветви, из которых одна направляется в церебральную комиссуру. Наконец, удалось проследить, что описанный нами с И.Ж.-Надем аксон, лежащий в церебробуккальном коннективе и имеющий «зеленое» свечение, на самом деле представляет собой аксонную ветвь гигантского серотонинсодержащего нейрона. В цитированной выше работе нами была допущена ошибка в оценке цвета люминесценции.

Таким образом, для гигантских серотонинсодержащих клеток прудовика имеются, хотя и в меньшем объеме, данные, указывающие, что гомология этих клеток с нейронами ПЦ1 и ЛЦ1 подтверждается связями нейронов.

Схематизированные иллюстрации к сказанному даны на рис. 1.

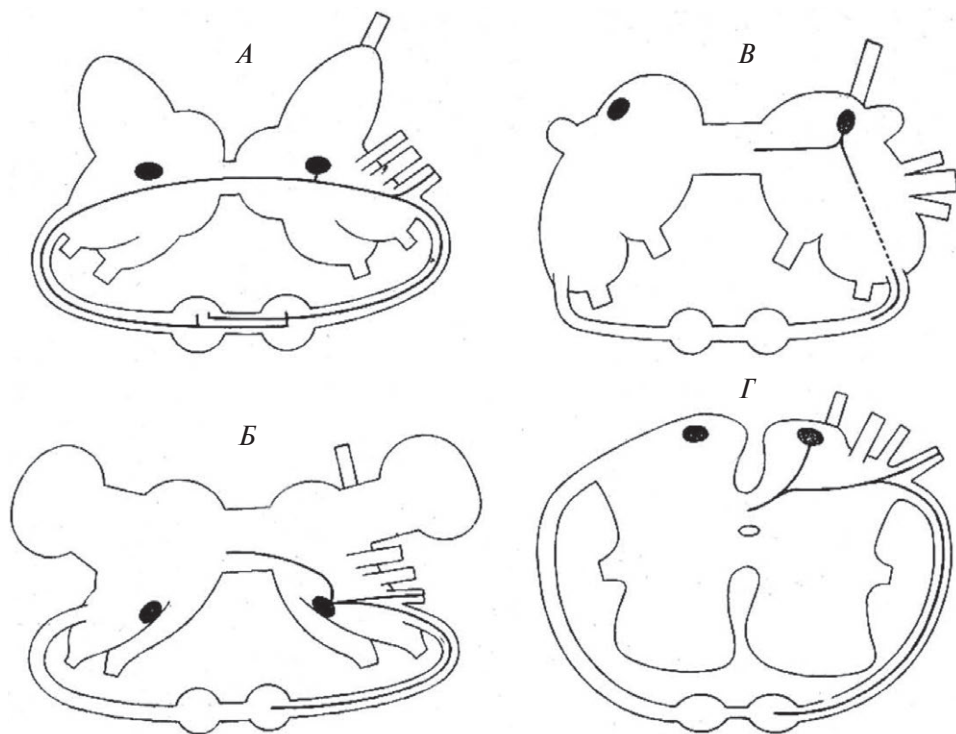


Рис. 1. Парные серотонинсодержащие гигантские нейроны в церебральных отделах нервной системы у представителей разных групп гастропод

А — виноградная улитка; Б — слизень *Limax*; В — прудовик; Г — тритония. Парные церебральные ганглии или их производные (у тритонии — цереброплевральные ганглии) изображены с вентральной стороны, у одного из ганглиев (левого) показаны главные церебральные нервы, показаны также церебробуккальные коннективы и буккальные ганглии

Вывод о существовании в церебральных ганглиях легочных и заднежаберных моллюсков гомологичных нейронов, выделяющихся крупными размерами и специфическим химизмом, важен прежде всего в теоретическом плане, к чему мы вернемся позже. Но хотелось бы обратить внимание и на возможные практические применения выводов такого рода. Во-первых, найденные с помощью цитохимических и цитофизиологических методов клетки-гомологи открывают новые возможности перед сравнительной анатомией, так как они позволяют находить топографические соответствия разных отделов ЦНС. Второй, не менее интересный практический выход — возможность прогнозировать свойства нейронов. В рассматриваемом случае можно с большой степенью уверенности дать следующий прогноз: у всех легочных и заднежаберных моллюсков пара выделяющихся крупными размерами нейронов, лежащих симметрично на передних концах церебральных ганглиев или (у стебельчатоглазых) сдвинутых на вентральную поверхность ганглиев, должна содержать серотонин и контролировать своими серотонинергическими окончаниями работу буккальных нейронов.

Полезность прогнозов такого рода уже подтверждена практикой. У аплизии, как уже отмечалось выше, по неизвестной причине не удается, пользуясь гистохимическим методом Фалька и Хилларпа, выявлять биогенные амины и, следовательно, картировать аминергические клетки. Это, несомненно, тормозит развитие нейробиологических исследований на нейронах аплизии. Как я знаю из переписки с американским нейрохимиком Р. Мак-Каманом, руководимая этим исследователем группа, разработав методы количественного определения медиаторных аминов в отдельных нейронах, безуспешно пыталась искать моноаминергические клетки у аплизии вслепую. Задача намного упростилась, когда эти исследователи применили метод клеточных гомологий. В церебральных ганглиях аплизии были найдены парные гигантские нейроны, содержащие серотонин [331], что в свою очередь позволило французским физиологам получить исчерпывающие доказательства синаптической функции серотонина при изучении возбуждающих воздействий этих нейронов на клетки буккальных ганглиев аплизии [264].

5.3.2. Гомологи нейрона ППа1

Среди нейронов виноградной улитки гигантская клетка ППа1 выделяется уникальным типом залповой активности. Значительно раньше того времени, когда мы с Я. Шаланки нашли и описали эту клетку у виноградной улитки [283], совершенно такой же тип залповой активности был отмечен у одного из гигантских нейронов абдоминального ганглия аплизии. Разные авторы, работавшие с этим нейроном на аплизии, давали ему разные названия. В лаборатории Арванитакиса и Халазонитиса его называют «Бр-клеткой», так как он находится в том месте, откуда вырастает бранхиальный (жаберный) нерв;

соответственно, сами залпы называют «активностью Бр-типа». В работах Тауца некоторое время та же клетка носила несколько экстравагантное название «Оберон». Струмвассер называл ее «параболическим залповиком», имея в виду, что межспайковые интервалы меняются в ходе залпа по параболической зависимости. Наконец, после работы по картированию абдоминального ганглия аплии, проведенной группой Кандела, за клеткой утвердился индекс R15 (т.е. 15-я клетка правого полуганглия — по-русски П15), и это обозначение стало почти общепринятым.

Список работ, выполненных на клетке П15 аплии, настолько велик, что мы сошлемся лишь на несколько важнейших, дающих библиографию [82, 115, 152, 160, 302]. Эта клетка имеется у разных видов рода аплия, она занимает постоянную позицию в абдоминальном ганглии.

Что касается клетки ППа1 виноградной улитки, то здесь нам приходится ограничиваться собственными данными. Но у других хелицид в соответствующем месте правого париетального ганглия тоже имеется гигантская клетка с такой же залповой активностью, несомненно гомологичная клетке ППа1. Гомология здесь не вызывает сомнений, так как совпадают не только свойства, но и позиции этих нейронов [162а, 162б, 210, 211, 214, 215].

Я предложил рассматривать ППа1 улитки и П15 аплии как гомологичные клетки, опираясь на критерий специального качества, т.е. на совпадение широкого ряда специфических черт [54, 279]. Приведу аргументы в пользу этого мнения, суммируя, с одной стороны, результаты, полученные на клетке П15 разных видов рода аплия, а с другой — на ППа1 виноградной улитки и на соответствующем нейроне других хелицид.

Цвет — у аплии прозрачно-оранжеватый у молодых особей, белесый до белого у взрослых. У просмотренного нами большого числа особей виноградной улитки клетка, идентифицированная электрофизиологически, была чаще всего прозрачно-оранжеватой, но иногда в цитоплазме было белое содержимое, что придавало клетке белесоватый оттенок. Зависимость цвета нейрона ППа1 от возраста не изучена.

Нейроцитологи знают, что белыми выглядят нейроны, содержащие так называемые элементарные нейросекреторные (лучше сказать — пептидергические) гранулы, светопреломляющие свойства которых и обеспечивают белизну. В самом деле, гранулы этого типа найдены в большом числе в рассматриваемых залповых нейронах как у аплии [см. 302], так и у хелицид [см. 162а]. В последнем случае указан их диаметр, равный 2000–2500 Å.

Потенциалы действия — как и в ППа1, в П15 аплии регистрируются одноконтинентные спайки, генерируемые в соме и предваряемые медленным препотенциалом, имеющие большой овершут, задержку на нисходящей фазе, причем длительность задержки закономерно меняется в течение залпа. Такое сочетание свойств потенциалов действия уникально.

Как у аплизии, так и у улитки имеется ряд нейронов, в которых спайки имеют большой овершут и задержку на нисходящей фазе, но во всех идентифицируемых клетках, кроме ППа1 и П15, такие потенциалы начинаются аксонным компонентом.

Одинакова ионная зависимость потенциалов действия. В обоих случаях они продолжают генерироваться при исключении как ионов натрия, так и ионов кальция, но исключение обоих этих ионов подавляет генерацию. Вывод о том, что в обоих рассматриваемых нейронах входящий ток переносится ионами натрия и кальция, подтверждается и другими экспериментами (тетродоксин не подавляет потенциалов действия при нормальном содержании кальция, но подавляет при сниженном; ионы кобальта подавляют генерацию при исключении из раствора ионов натрия и т. д.).

Тип залповой активности, описанный для ППа1, у обеих клеток одинаков, причем в обоих случаях он выявляется в чистом виде в отсутствие синаптического притока. Этот тип активности также уникален. У виноградной улитки он наблюдался нами лишь в клетках группы D, где такие залпы представлены довольно растянуто и невнятно. У аплизии залпы того же типа были отмечены лишь у одной из клеток белой группы [196]; по-видимому, залповая активность не является для них характерной, тогда как в клетке П15 эта активность наблюдается регулярно.

Синаптический приток. Описание, данное нами для ППа1, вполне приложимо к П15. Здесь также представлены ВПСР, ТПСР, в числе которых наблюдаются имеющие начальную деполяризующую фазу гиперполяризующие ПСП, кумулирующиеся в торможение большой длительности.

Реакция на медиаторные вещества у клетки П15 такая же, как у ППа1. Ацетилхолин вызывает сильную деполяризацию (ацетилхолин оказывает заметно более умеренное влияние на окружающие нейроны в том и другом случае). Серотонин также деполяризует обе клетки, тогда как дофамин в обоих случаях вызывает гиперполяризацию.

Специфический химизм обоих нейронов одинаков и выражается в том, что они, в отличие от других исследованных нейронов, синтезируют какой-то полипептид (или, может быть, смесь полипептидов) молекулярным весом около 5000. Х. Гайнер, обнаруживший этот факт, высказывает предположение, что этот специфический продукт синтеза может представлять собой активное начало секреторных гранул или белок-носитель активного начала [162, 162a].

Подводя итог, можно сказать, что клетки ППа1 и П15 идентичны по целому ряду качественных характеристик, что позволяет считать их гомологичными. Гомология, устанавливаемая с помощью критерия специального качества, получает полное подтверждение при рассмотрении этих клеток с позиций критерия положения.

В отличие от нейрона ППа1, находящегося в окологлоточном кольце ганглиев, нейрон П15 лежит далеко от окологлоточного кольца, в области желудка, где у аплизии находится абдоминальный ганглий. Но это различие позиций двух нейронов на поверку оказывается сходством, потому что в обоих случаях рассматриваемые клетки лежат в составе одинаковых по происхождению нервных структур. Как уже упоминалось, правый париетальный ганглий улитки гомологичен супраинтестинальному ганглию примитивных гастропод; ему же гомологичен правый полуганглий абдоминального ганглия аплизии, в состав которого, возможно, входят также клеточные элементы паллиального ганглия предковых форм [192]. Во многом обоснованные сравнительно-анатомическими исследованиями представления о происхождении абдоминального ганглия аплизии, ганглиев висцеральной дуги улитки, а также соответствующих отделов ЦНС тритонии схематически показаны на рис. 2. Нейроны ППа1 и П15 не только лежат в участках, являющихся производными супраинтестинального ганглия, но и в пределах этих родственных областей занимают сходные позиции: обе клетки расположены на дорзальной поверхности, медиальнее корешка нерва, выходящего из этой области. Гомология нервов легко доказывается: у аплизии этот нерв иннервирует осфрадий (специальный орган химической чувствительности); у виноградной улитки осфрадия нет, но у имеющих этот орган водных и наземных пульмонат он иннервируется именно тем нервом, который выходит из правого париетального ганглия — внутренней ветвью правого мантийного нерва. Сходны не только позиции нейронов (если их рассматривать по отношению к другим сравнимым структурам), но и ход отростков. В обоих случаях аксон следует в переднем направлении, затем поворачивает налево и, покинув область супраинтестинального происхождения, через соответствующий коннектив попадает в область висцерального происхождения (у аплизий — это медиальная часть левого полуганглия, а у улитки — медиальная часть висцерального ганглия). Здесь аксон поворачивает назад и покидает ганглий через нерв, иннервирующий дериваты целома (т. е. через перикардиальный и генитальный нервы у аплизии и через гомологичный им интестинальный нерв у улитки). Кроме того, у П15 описана аксонная ветвь, направляющаяся в осфрадиальный (бронхиальный) нерв. По-видимому, такая ветвь есть и у соответствующей клетки наземных улиток; по крайней мере, в одной из работ, вышедших из лаборатории Керкута, указывается на ее существование [211], но в другой работе из той же лаборатории упомянуто только главное направление хода аксона [210].

Таким образом, клеточная гомология, опирающаяся на критерий специального качества, подтверждается анализом позиций клеток и их отростков, т. е. применением критерия положения. Следует добавить, что при картировании центральных нейронов тритонии также была найдена клетка (№ 22) с

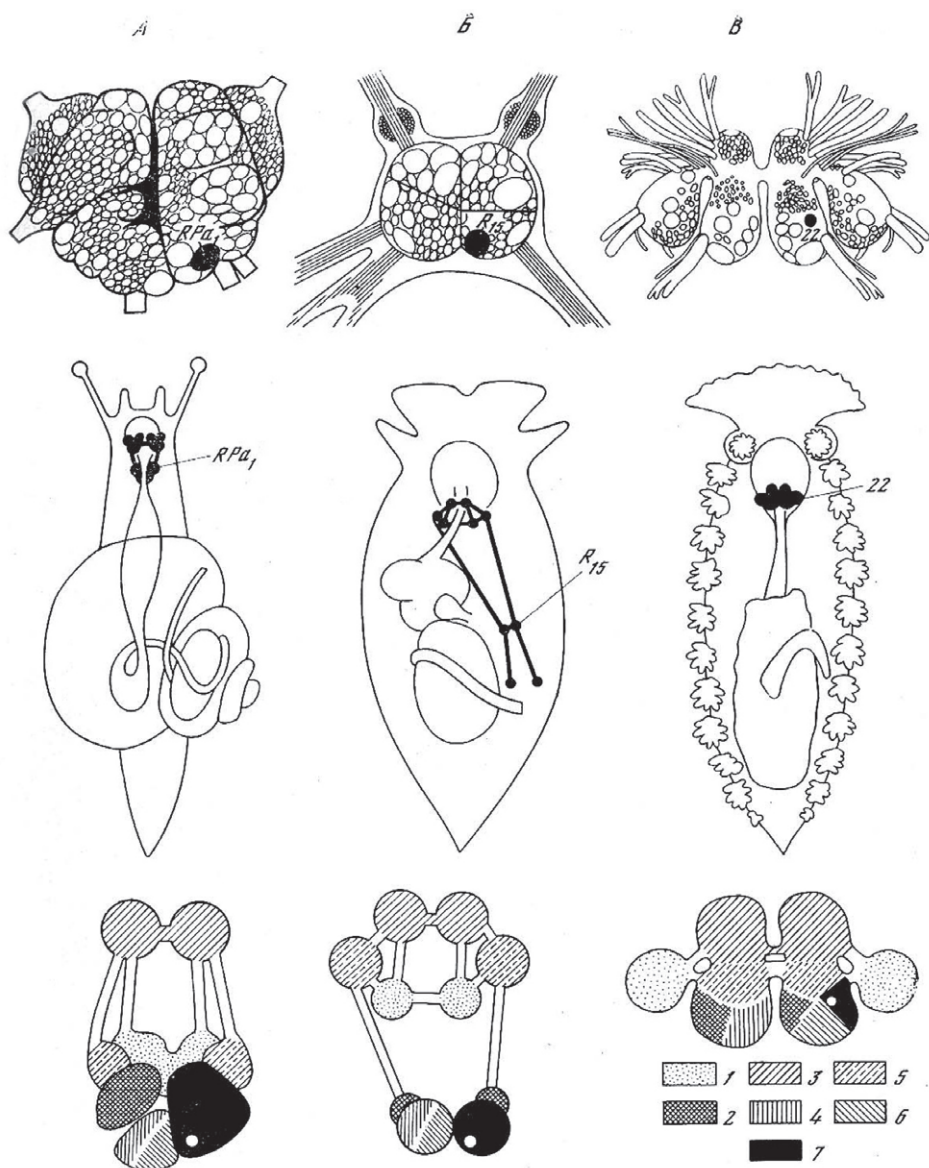


Рис. 2. Сходные по ряду свойств залповые нейроны у представителей разных групп гастропод

А — клетка ППа1 виноградной улитки (RPa_1); Б — клетка П15 аплизии (R_{15}); В — клетка № 22 тритонии. Показаны позиции нейронов в дорсальной клеточной коре соответствующих ганглиев — правого парietального (А), абдоминального (Б) и правого цереброплеврального (В) (верхний ряд рисунков). Показаны позиции названных ганглиев в теле соответствующего моллюска (средний ряд) и эволюционное происхождение разных частей ЦНС (нижний ряд). Все три клетки расположены в гомологичных участках нервной системы. Обозначения происхождения областей ЦНС для нижнего ряда рисунков: 1 — педальное, 2 — паллиальное, 3 — церебральное, 4 — субинтестинальное, 5 — плевральное, 6 — висцеральное, 7 — супраинтестинальное

залпами, характерными для ППа1 и П15 [347]. Эта слабо пигментированная и имеющая белое содержимое клетка расположена на дорзальной поверхности правого цереброплеврального ганглия в том его участке, который имеет супраинтестинальное происхождение [см. 102]. Вряд ли можно сомневаться в том, что клетка № 22 тритонии относится к рассматриваемому ряду гомологичных нейронов. К сожалению, в более поздней публикации [347a] авторы допустили непостижимую ошибку, положив в основу новой нумерации нейронов мысль, что каждый заметный нейрон должен быть парным, — мысль, ложность которой очевидна каждому, кто знаком с историей развития нервной системы гастропод.

Наличие идентичных индивидуальных нейронов у таких далеких друг от друга форм, как наземная улитка, голожаберный моллюск тритония и представитель покрытожаберных — аплизия, дает полное основание прогнозировать существование нейрона с такими же свойствами у других заднежаберных и легочных. Этот нейрон должен быть расположен в составе клеточной группы супраинтестинального происхождения, на ее дорзальной поверхности, должен выделяться крупными размерами и может иметь (в большем или меньшем количестве) белое содержимое в своей цитоплазме. В самом деле, после опубликования идеи о том, что клетка ППа1 имеет гомологов у других пульмонат и у заднежаберных, появилась статья, в которой впервые описана идентичная клетка у представителя отряда сидячеглазых — *Helisoma* [206]. Любопытно, что у этой улитки соответствующая клетка лежит не в правом, а в левом париетальном ганглии, но так и должно быть, если иметь в виду гомологию ганглиев (у планорбид, к которым относится *Helisoma*, расположение ганглиев и других внутренних органов представляет собой как бы зеркальное отражение того, что наблюдается у большинства гастропод). Следовательно, позиция залповой клетки у *Helisoma* полностью соответствует сформулированному выше прогнозу.

5.3.3. Гомологи группы пептидергических клеток

Следующим будет рассмотрен пример, демонстрирующий возможности электронно-микроскопического анализа при решении вопросов о клеточных гомологиях.

Как было показано выше, в ЦНС виноградной улитки имеется много нейронов с секреторными гранулами пептидергического типа, причем характеристики этих гранул различны в разных группах клеток. С этой точки зрения хорошо изучен также прудовик, *Lymnaea stagnalis*, у которого детально описана ультраструктура пептидергических нейронов [336]. Мы попытались получить ответ на следующий вопрос: одинаковы ли характеристики секреторных гранул в соответствующих нейронах виноградной улитки и прудовика?

Иными словами, выяснялся вопрос об устойчивости ультраструктурных характеристик секреции в ряду гомологичных клеток. Сравниваемые виды моллюсков достаточно далеки друг от друга в систематическом отношении (они представляют разные отряды подкласса пульмонат) и имеют совершенно различную экологию; вместе с тем у них легко найти гомологичные участки ЦНС и, в некоторых благоприятных случаях, можно, пользуясь критерием положения, найти гомологичные нейроны.

Группа D правого париетального ганглия виноградной улитки представляет такую возможность. Клетки этой группы образуют особую долю ганглия, расположенную в нем дорзолатерально; для них характерна бледная или белесая, до белой, окраска. При рассмотрении в микроскоп изолированного окологлоточного ожерелья прудовика в правом париетальном ганглии без труда обнаруживается расположенная латерально выпуклая доля, состоящая из однородных, довольно крупных бледных или белесых клеток. Позиции этих долей в правых париетальных ганглиях обоих видов почти идентичны, разница лишь в том, что у виноградной улитки латеральный край ганглия не свободен, а прижат к плевральному, из-за чего доля с бледными клетками сдвинута на дорзальную поверхность.

Нейроны, лежащие в этой доле у прудовика, изучены электронно-микроскопически. Они функционируют как нейросекреторные клетки, секретуя гранулы пептидергического типа под оболочку правого мантийного нерва или соматическими отростками — под оболочку ганглия [336].

Чтобы достовернее убедиться в гомологии рассматриваемых клеточных групп, мы провели два дополнительных исследования.

Во-первых, названные клетки прудовика были исследованы электрофизиологически с помощью внутриклеточного электрода. Оказалось, что характеристики клеток соответствуют тем, которые известны для клеток группы D виноградной улитки.

Во-вторых, посредством инъекции проционового желтого в нейроны группы D виноградной улитки было определено направление их отростка. Результаты исследования [284] показали, что аксоны, как и у соответствующих клеток прудовика, следуют в правый мантийный нерв (в обе его ветви). Помимо этого, аксон каждой из исследованных клеток давал веточку в синаптический нейропиль. Как у прудовика, клетки посылают тонкие соматические отростки в оболочку ганглия.

Представляется, что гомология рассматриваемых клеточных групп не вызывает сомнений. Обратимся теперь к ультраструктурным характеристикам секреторных гранул.

Венделаар Бонга, описавший шесть типов пептидергических гранул в клетках ЦНС прудовика [336], отмечает, что гранулы рассматриваемой группы нейронов являются крупнейшими: их средний диаметр в аксонных

окончаниях 2300 Å, а максимальные размеры достигают 3500 Å (в теле клетки средний диаметр несколько меньше — около 2100–2200 Å). Такие крупные гранулы найдены еще в одной группе клеток, расположенной в висцеральном ганглии, больше нигде в ЦНС клетки с этим типом гранул не встречаются. Под наружной мембраной гранулы имеет прозрачная зона, остальная часть занята электронно-плотным содержимым, которое разрешается как мелкозернистая масса.

Очевидно, что эти характеристики совершенно приложимы к секреторным гранулам клеток группы D виноградной улитки. Как показали наши исследования, гранулы этих клеток — крупнейшие среди всех типов пептидергических гранул, найденных в ганглиях виноградной улитки, их внешний вид и диаметр такие же, как у гомологичных клеток прудовика. Добавим, что у обоих видов только в этих клетках ганглиев висцеральной дуги были найдены концентрически организованные агрегаты эргастоплазмы — субстанция Ниссля.

Таким образом, ультраструктурные корреляты специфического химизма оказались одинаковыми в гомологичных клетках этих разных видов.

5.3.4. Гомологи катехоламиновых нейронов педальных ганглиев

Во всех разобранных до сих пор примерах клеточных гомологий имеющиеся материалы не давали возможности обсуждать вопрос о том, каким способом специфические нейроны появились в ганглии. Напомним, что априорно можно представить два пути их появления: либо клетки с разной химической специфичностью дифференцировались в процессе эволюции исходной однородной клеточной популяции ганглия, либо они были особенными еще до ганглионизации. Клетки, о которых пойдет речь теперь, позволяют исследовать этот вопрос.

Сравнительные данные дают возможность проследить историю катехоламиновых нейронов, имеющих в некотором числе в составе педальных ганглиев виноградной улитки. Из детального описания ее моноаминергических нейронов извлечем несколько положений, важных для последующих сопоставлений. Во-первых, педальные ганглии, связанные с иннервацией ноги, богаче катехоламиновыми элементами, чем все другие ганглии, кроме, может быть, церебральных. Во-вторых, катехоламиновые нейроны составляют лишь малую часть нейронов педальных ганглиев. В-третьих, они расположены в основном группами и в значительной степени у корешков педальных нервов, а иногда в самих этих нервах. В-четвертых, катехоламиновые аксоны, приходящие по педальным нервам, богато представлены в мышце ноги (их много и в дериватах педальной мускулатуры — в стенке пениса и в ретракторе пениса).

Педальный отдел нервной системы претерпевает в пределах класса гастропод особенно сильную эволюцию, что делает его удобным объектом для анализа эволюционных закономерностей. Среди ныне живущих гастропод имеются представители древних групп, у которых педальный отдел находится на чрезвычайно примитивном уровне организации: ганглии отсутствуют, нейроны образуют в ноге род диффузной сети, несколько усложненной наличием внутримышечных нервных тяжей. Таковы *Docoglossa*, представитель которых, акмея, был взят для данного сравнительного исследования. У форм с более сложной организацией этого отдела нервной системы значительная часть педальных нейронов ганглионизируется, и образующиеся при этом парные педальные ганглии выносятся за пределы ноги, а затем вместе с другими ганглиями ЦНС подвергаются концентрации, образуя компактный мозг. Одновременно идет процесс гистологической дифференциации педальных ганглиев: в них появляются гигантские нейроны, стратифицируется синаптический нейропил. В таком продвинутом виде педальные отделы представлены не только у виноградной улитки и других стебельчатоглазых, но и у ряда заднежаберных моллюсков, например у голожаберных (хотя у всех, по-видимому, гастропод какая-то часть педальных нейронов остается на периферии, в педальном нервном сплетении). Представитель подкласса заднежаберных — дендронот также был взят для данного сравнительного исследования. Кроме этих форм, представляющих «низший» и «высший» пределы эволюции педального отдела, исследованию были подвергнуты несколько других представителей класса.

Катехоламинергические клетки и волокна выявлялись водным формальдегидным методом. Работа проводилась совместно с А. В. Сахаровой. Чтобы не потерять из виду интересующие нас клетки, мы двигались небольшими шагами, с каждым шагом раздвигая на один таксономический ранг круг охваченных объектов.

Кроме представителей рода *Helix*, о которых шла речь в главе 5, мы исследовали некоторых других хелицид: *Eobania vermiculata* и *Caucasotachea sp.* Анатомическая организация педальной нервной системы у них такая же, как у виноградной улитки. Картина катехоламиновых элементов также сходна: богатый синаптический нейропил в педальных ганглиях; группы преимущественно мелких нейронов, расположенные так же, как у виноградной улитки; большое число аксонов в мышце ноги, где наблюдаются островки синаптического нейропиля рядом с группками нейронов, не содержащих биогенных аминов.

Вслед за хелицидами были исследованы представители трех других семейств отряда стебельчатоглазых.

Xeropicta candaharica (сем. *Hygromiidae*). Небольшое отличие от хелицид заключается лишь в том, что люминесцирующие катехоламиновые аксоны

образуют в ноге заметное терминальное сплетение непосредственно под эпителием. Впрочем, Роджерс [275a] отмечает то же самое у садовой улитки, но у виноградной выходы неварикозных аксонов под эпителий, хотя и имеют место, не носят такого выраженного характера.

Bradybaena fruticum (сем. *Bradybaenidae*). Заметных отличий от хелицид в картине катехоламиновых элементов pedalной системы не наблюдается.

Limax maximus (см. *Limacidae*). Хорошо выражены неварикозные, довольно толстые терминальные ветвления катехоламиновых аксонов под эпителием подошвы ноги; варикозный синаптический нейропиль организован в ноге не беспорядочными островками, как у рассмотренных выше видов, а строго ориентированными двумя продольными рядами таких островков. Эти наши наблюдения не соответствуют данным Осборна и Коттрелла, которые, изучив тот же вид наземных слизней, пишут, что в ноге «наблюдается очень мало моноаминовых волокон» [262]. Тела катехоламиновых нейронов расположены в pedalных ганглиях примерно в той же позиции, что у виноградной улитки. Размеры мелких, расположенных группами, клеток, по измерениям Осборна и Коттрелла, около 15 мк, тогда как большая непарная клетка, вероятно соответствующая непарной клетке виноградной улитки, достигает у слизня 100 мк.

Литературные данные имеются, кроме того, для *Strophocheilus oblongus* (сем. *Strophocheilidae*). Эта гигантская тропическая улитка изучена гистохимически бразильскими авторами [195], и полученные результаты очень интересны: в pedalных ганглиях катехоламиновые нейроны отсутствуют. Факт этот тем более примечателен, что в церебральных ганглиях картина серотониновых и катехоламиновых нейронов оказалась типичной для стебельчатоглазых пульмонат, в частности, как уже отмечалось, бразильская улитка имеет пару гигантских нейронов — гомологов ПЦ1 и ЛЦ1. Сообщается, что нейропиль всех подглоточных ганглиев содержит катехоламиновые аксоны, которые предполагаются отростками клеток, лежащих на периферии. К сожалению, авторы не исследовали ногу бразильской улитки.

Кроме отряда стебельчатоглазых, в подкласс легочных входит отряд сидячеглазых улиток. Мы исследовали два вида.

У прудовика, *Lymnaea stagnalis*, имеющего хорошо выраженные pedalные ганглии, катехоламиновые нейроны pedalного отдела отличаются от соответствующих клеток виноградной улитки только, пожалуй, значительно более крупными размерами. Группы этих нейронов расположены в основном в латеральных частях обоих ганглиев. Непарная правая клетка, расположенная, как и у виноградной улитки, дорзально, может быть отнесена к гигантским нейронам. Нейропиль богат катехоламиновыми контактами. В ноге — только аксоны, они выходят к эпителию только у края подошвы. В пенисе, стенка которого имеет pedalное происхождение, много варикозных волокон на мышечных клетках субэпителиального слоя мышц.

У американской катушки *Helisoma* (из планорбид) нами найдена примерно такая же, как у прудовика, картина в педальных ганглиях и несколько отличная в ноге. Здесь совсем отсутствуют островки синаптического нейропиля (у прудовика их было очень мало); гладкие, неварикозные катехоламиновые аксоны, прослеживаемые вдоль педальных нервов от самых педальных ганглиев, проходят через толщу ноги и достигают субэпителиальной области, где далее следуют параллельно поверхности под эпителиальными клетками.

Литературные данные имеются для педальных ганглиев катушки *Planorbarius corneus*; здесь, как и у прудовика, отмечен непарный гигантский катехоламиновый нейрон, достигающий 280–300 мк [238], который, как показали последующие исследования, является интернейроном, возбуждающим одни и тормозящим другие центральные нейроны [92].

Рассмотрим теперь несколько форм, наиболее далеких от виноградной улитки и представляющих два других подкласса — переднежаберных и заднежаберных.

Из заднежаберных имеются данные для двух видов голожаберных слизней — тритонии и дендронота. В педальных ганглиях тритонии М. С. Манохина и Л. В. Кузьмина не нашли катехоламиновых нейронов [37]. Также не нашли их и мы в педальных ганглиях дендронота. В отличие от тритонии, у дендронота мы смогли исследовать не только ЦНС, но и периферию. Как в ноге, так и в ее деривате — стенке пениса имеется чрезвычайно богатая сеть варикозных катехоламиновых волокон, контактирующих с мышечными клетками. Эти волокна являются отростками клеток, которые расположены в самих этих органах. Каждая катехоламиновая клетка посылает также гладкий, неварикозный отросток в ЦНС, где такие отростки дают начало варикозному синаптическому нейропилю.

Лежащие на периферии педальные катехоламиновые нейроны дендронота были подвергнуты дополнительному электронно-микроскопическому исследованию. В подтверждение данных люминесцентной гистохимии было найдено, что в пенисе эти клетки всегда расположены у внутреннего края мышечной стенки, они мелкие, биполярные. Один отросток идет между мышечными клетками в периферическом направлении. Он древовидно ветвится; по ходу ветвей имеются типичные пресинаптические аксональные расширения, контактирующие с клетками второго (снаружи) мышечного слоя. Эти расширения наполнены секреторными гранулами, которые (типично для катехоламинов) имеют плотное зерно при глутаральдегидной префиксации, но лишены его при фиксации одной лишь четырехокисью осмия. Никогда не наблюдаются контакты между этими аксонами и мышечными клетками наружного слоя, которые вообще не иннервированы. С противоположной стороны от тела нейрона отходит другой отросток, который вступает в состав нервного стволика, идущего между стенкой пениса и семяпроводом. Очевид-

но, это нерв, следующий в ЦНС. На теле катехоламинового нейрона нередко можно видеть синаптические окончания.

Обратимся теперь к переднежаберным моллюскам. Литературных данных о педальных катехоламиновых нейронах для этого подкласса нет, нами исследованы три вида.

У примитивной акмеи *Testudinalia (Acmaea) tessellata*, не имеющей педальных ганглиев, катехоламиновые нейроны лежат в ноге на небольшом расстоянии от эпителия. Эти клетки биполярные: наружный отросток, лишенный варикозных утолщений, ветвится под клетками эпителия; внутренний направляется к находящемуся в толще ноги педальному ганглиозному стволу, вступая по пути и в самом стволе в состав варикозного катехоламинового синаптического нейропиля. В самих парных ганглиозных педальных стволах, богатых катехоламиновыми нервными окончаниями, отсутствуют нейроны, содержащие катехоламины.

Другой исследованный вид — аквариальная «ампулярия», которая, по сообщению А. А. Шилейко, представляет собой *Pila (globosa?)* из сем. *Pilidae*. Улитки этого семейства относятся к группе *Architaenioglossa*, для которой также характерно отсутствие педальных ганглиев. Парные педальные ганглиозные тяжи связаны многочисленными комиссурами. Такое строение педальной нервной системы рассматривается как древний признак.

В главных педальных стволах и в дочерних тяжах, доходящих почти до подошвы, богато представлены участки синаптического нейропиля с варикозными катехоламиновыми волокнами. Тела катехоламиновых нейронов встречаются в составе ганглиозных стволов. В стенке пениса тела этих нейронов расположены более периферически. Нейроны биполярны, причем периферический отросток не только доходит до эпителия, но и дает веточки между эпителиальными клетками. Внутренний отросток следует к островкам синаптического нейропиля, расположенным тут же, в стенке органа.

Наконец, третий вид — *Pomatias elegans* (сем. *Pomatiasidae*) относится к группе *Taenioglossa*, представители которой имеют компактные педальные ганглии. В составе этих ганглиев, наряду с большинством нейронов, лишенных биогенных аминов, имеются латерально расположенные группки мелких катехоламиновых клеток. Нейропиль ганглиев богат варикозными катехоламиновыми волокнами. В ноге тоже имеются мелкие катехоламиновые нейроны. Их отростки не подходят к эпителию подошвы. В стенке пениса, которая у этой улитки не является дериватом педальной мышцы, а вырастает из спинной области, катехоламиновых волокон нет совсем.

Эти сравнительные данные позволяют реконструировать картину эволюции катехоламиновых нейронов, входящих в состав педальной нервной системы. Вряд ли можно сомневаться, что их исходная позиция представлена у примитивной акмеи, где эти клетки занимают субэпителиальное поло-

жение в подошве ноги. Биполярные эпителиальные или субэпителиальные нейроны обычно рассматриваются как нейроны с сенсорной функцией, которую выполняет периферический отросток. Отростки pedalных катехоламиновых нейронов проявляют, однако, три рода функциональных отношений. Неварикозный отросток, расположенный под эпителием или входящий в него, очевидно, выполняет сенсорные функции; варикозный периферический или центральный отросток, контактирующий с мышечными клетками, мы вправе считать моторным; наконец, варикозный отросток, контактирующий с другими нейронами, служит для осуществления межнейронных связей. Все три рода отношений можно найти в разных группах гастропод. По-видимому, pedalные катехоламиновые нейроны, исходно мультифункциональные, в ходе эволюции приобретали разную специализацию, став сенсорными в одних случаях, моторными — в других (например, в пенисе дендронота), интернейронами — в третьих.

Непарный дофаминергический интернейрон заслуживает особого упоминания. Берри и Коттрелл [92] исследовали синаптические эффекты этого гигантского нейрона в ЦНС катушки, где он расположен в левом pedalном ганглии (ганглий ошибочно обозначен правым в работе [238]). Сравнительно-гистохимические данные, изложенные выше, показывают, что гомологи этой клетки легко прослеживаются в ряду пульмонат. По моим наблюдениям, у прудовика этот нейрон особенно велик и его легко найти в правом pedalном ганглии (гомологичном левому ганглию планорбид) рядом с плевро-pedalным коннективом; крупные размеры нейрон имеет у слизня, но у хелицид он невелик.

В разных подклассах гастропод pedalные катехоламиновые нейроны вовлечены в процесс ганглионизации. Налицо какая-то избирательность этого процесса, но природа ее неясна, хотя общая тенденция прослеживается четко. Так, среди легочных только в примитивном семействе *Strophocheilidae* нейроны этого типа не обнаружены в составе pedalных ганглиев. То, что такие нейроны остались на периферии и у голожаберных, возможно, объясняется их моторными функциями.

Теперь можно ответить на вопрос о том, каким способом катехоламиновые нейроны появились в составе нейронной популяции pedalных ганглиев виноградной улитки. Сравнительные данные позволяют с уверенностью утверждать, что клетки с этим типом химической специфичности не возникли в процессе эволюционного дифференцирования исходно однородной нейронной популяции ганглиев: они как специфичная группа существовали до возникновения ганглиев. В процессе дивергентной эволюции гастропод эти клетки ганглионизировались или оставались на периферии; одновременно они приобретали разную функциональную специализацию, что, однако, не сказывалось на их медиаторном химизме.

5.3.5. Другие примеры клеточных гомологий

В контексте данной книги, рассматривающей вопросы теории, важен самый факт существования отдаленных клеточных гомологий в нервных системах — вернее говоря, важны свидетельства устойчивости специфического химизма в гомологичных клетках. С этой точки зрения приведенных выше примеров вполне достаточно. Всё же можно упомянуть несколько других примеров, представляющих результаты проведенной работы и полезных для последующего обсуждения.

Катехоламиновые нейроны. Напомню, что у виноградной улитки нейроны, содержащие первичный катехоламин (по-видимому, дофамин), имеются в церебральных, pedalных, буккальных ганглиях и в ганглиях нижней пары щупалец.

Гомология pedalных катехоламиновых нейронов рассмотрена выше.

Коротко об остальных клетках.

В церебральных ганглиях всех исследованных нами стебельчатоглазых улиток и слизней (*Eobania*, *Caucasotachea*, *Bradybaena*, *Limax*, *Deroceras*) общий характер картины одинаков. Группы мелких катехоламиновых нейронов и исключительно богатый их отростками нейропил всегда имеются в pedalной доле метацеребрума. Несколько крупных нейронов этого типа и ветвление их отростков с крупными варикозными расширениями найдены на дорзальной стороне метацеребрума. У прудовика, несмотря на сильное анатомическое отличие его церебрального ганглия от ганглия стебельчатоглазых, характер распределения в принципе тот же: вентральная доля, соответствующая pedalной доле стебельчатоглазых, резко выделяется богатством катехоламинового нейропиля и присутствием групп мелких нейронов этого типа; еще одна группа, по-видимому, соответствует той, которая у виноградной улитки лежит возле гигантского серотонинового нейрона (но у прудовика она несколько отдалена от серотонинового нейрона); наконец, на дорзальной поверхности имеется несколько обособленно лежащих крупных катехоламиновых клеток, в том числе одна клетка, размером около 50 мк, посылающая отросток в латеральную дольку мозга. Наиболее интересно, что и у обеих переднежаберных улиток, у которых мы изучили церебральные ганглии (*Testudinalia tessellata* и *Pomatias elegans*), сохраняется тот же характер распределения: богатая катехоламиновым нейропилем задневентральная часть ганглия резко ограничена от почти не проявляющей люминесценции переднедорзальной части нейропиля. Катехоламиновые нейроны, как и у легочных, расположены в клеточной коре отдельными небольшими группами.

Буккальные ганглии, исследованные нами у тех же самых видов, всегда содержат небольшое число катехоламиновых нейронов, расположенных примерно так же, как у виноградной улитки. Исключение, по литературным

данным, составляет примитивная легочная улитка *Strophocheilus oblongus*, в буккальных ганглиях которой, как и в pedalных, авторы [195] не нашли катехоламиновых клеток.

Напротив, в нижней паре щупалец упомянутые авторы нашли у бразильской улитки скопление катехоламиновых нейронов. Очень любопытно, что эти клетки расположены в эпителии, тогда как у виноградной улитки в эпителий приходят лишь их периферические отростки, а тела нейронов лежат в щупальцевом ганглии. Нет сомнения, что здесь мы встречаемся с тем же явлением миграции исходно периферических нейронов, которое выше рассматривалось на материале pedalных нейронов. Другими сравнительными данными по этим клеткам мы пока не располагаем.

Группа дающих люминесценцию нейронов, занимающая область границы между правым париетальным и висцеральным ганглием, обнаруживается в той же позиции у всех исследованных стебельчатоглазых. Такая же группа желтых клеток описана в соответствующем месте ЦНС сидячеглазой улитки — катушки [238]. Ранее мы для прудовика отметили наличие «зеленых», т.е. катехоламиновых, клеток в висцеральном ганглии [286], что, по-видимому, было ошибкой в оценке цвета люминесценции: эти результаты нуждаются в переисследовании. Данных по висцеральной дуге переднежаберных пока нет.

Таким образом, соответствие в распределении катехоламиновых клеток и волокон обнаруживается в широком диапазоне форм, от примитивного переднежаберного моллюска — акмеи до представителей разных групп легочных. Добавим, что в плевральных ганглиях у всех изученных моллюсков, как и у виноградной улитки, отсутствуют моноаминергические клетки.

Волокна, проявляющие высокую активность дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата (ДГ Г6Ф). Нами с А. В. Сахаровой было обнаружено, что в ЦНС улиток имеется особая система волокон, которые выделяются на общем фоне высокой активностью дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата (тетразолиевый гистохимический метод). Помимо виноградной улитки, реакция для выявления этого фермента была проведена на нескольких видах стебельчатоглазых (*Caucasotachea sp.*, *Limax maximus*, *Deroceras reticulatum*).

Из сидячеглазых был исследован прудовик, из заднежаберных — голожаберный моллюск эолидия (*Aeolidia papillosa*) и из переднежаберных — *Pomatias elegans*. Во всех случаях исследовалась ЦНС (в полной серии срезов) и иногда дополнительно — периферические ткани головной области.

У всех изученных стебельчатоглазых волокна этого типа распределены в совершенно одинаковых участках нейропиля церебральных ганглиев. Отсюда единичные волокна этого типа следуют в ганглии подглоточного комплекса. У прудовика такие волокна в ЦНС не обнаружены (периферия не исследована). У эолидии в церебральных отделах обоих цереброплевральных

ганглиев имеется четко выраженный пучок таких волокон, распадающийся на тонкие ветви в синаптическом нейропиле. Проявляющие высокую активность ДГ Г6Ф крупные пресинаптические окончания этих волокон хорошо видны на срезах. Волокна этого типа у эолидии не выходят за пределы церебральных отделов ганглиев, т. е. не проникают в области, соответствующие подглоточным ганглиям улитки. Наконец, у *Pomatias* тоже только в церебральных ганглиях имеется участок нейропиля (передняя его зона), проявляющий активность этого фермента.

Некоторые дополнительные сведения дают наши электронно-микроскопические данные [353]. В церебральных ганглиях стебельчатоглазых волокон, богатые ДГ Г6Ф, заполняют внутренний нейропиль процеребрума, но не соседний терминальный нейропиль. Обе зоны нейропиля изучались в электронный микроскоп у виноградной улитки и слизня *Limax maximus*. У того и другого вида в зоне, которая богата дегидрогеназой глюкозо-6-фосфата, электронный микроскоп обнаруживает большое число особых тонких аксонов, содержащих не пузырьки или везикулы, а «извитые трубочки». Аксоны этого рода отсутствуют в терминальном нейропиле.

Добавлю, что помимо указанных волокон, в процеребруме слизня найдены другие нервные окончания, соответствующие по своей ультраструктуре окончаниям этой же области виноградной улитки [352, 353].

Подводя итог этим во многом еще предварительным данным, следует отметить, что до сих пор не выяснено, где у виноградной улитки или другого вида находятся тела нейронов, аксоны которых в своей концевой, пресинаптической части содержат активную дегидрогеназу глюкозо-6-фосфата. Неизвестно, каков медиатор этих окончаний — по крайней мере, ни один из известных медиаторов не проявляет характерной связи с этим ферментом. Своеобразная ультраструктура этих аксонов, по-видимому, свидетельствует о том, что они относятся к какому-то новому, ранее не изученному химическому типу. Вместе с тем ясно, что этот тип волокон прослеживается от переднежаберных до легочных моллюсков. Сравнительные данные, хотя их и немного, говорят о том, что первичная область распространения таких волокон — ограниченная зона волокнистого вещества церебральных ганглиев. У наземных легочных они распространяются отсюда в подглоточные ганглии, а у водных сидячеглазых легочных (прудовик), возможно, остаются на периферии или выпадают по какой-то причине из состава ЦНС.

Волокна, иннервирующие мышцы. В заключение мы попытаемся сопоставить отрывочные сведения о медиаторах моторных окончаний на мышцах гастропод. Вообще, у моллюсков очень много разных образований, содержащих мышечные клетки, и можно только догадываться о том, насколько разнообразны медиаторные механизмы нервной регуляции мышц. Упомянем, что только на мышечные клетки сердца действуют нервные окончания несколь-

ких разных типов. Почти не изучена иннервация мышечных клеток желудочно-кишечного тракта и половой системы. И всё же имеющиеся данные, при всей их фрагментарности, очень интересны в плане обсуждающихся в этой книге вопросов. Дело в том, что у гастропод мышечные органы одинакового происхождения часто выполняют разную функцию (например, у виноградной улитки орган локомоции — нога, совокупительный орган и его ретракторная мышца имеют одинаковое педальное происхождение) и, наоборот, — мышцы разного происхождения могут выполнять одинаковую функцию (например, стенка пениса может образовываться не только из педальной мышцы, но и из мышцы спинной области, из головного щупальца [см. 19]). Сравнительные данные о специфичности мотонейронов должны показать, чем эта специфичность определяется — функцией или происхождением.

Из практического опыта многих исследователей известно, что выпадение моллюска из раковины, т.е. расслабление колумеллярной мышцы, вызывается холинолитиками — например, тубокурарином или сукцинилхолином. Эти вещества оказывают расслабляющее действие на колумеллярную мышцу всех гастропод, включая примитивных, но вместе с тем не вызывают расслабления мышцы ноги или стенки тела. Этот факт сам по себе служит указанием на сходную по химизму иннервацию родственных мышц.

Ретрактор глазного щупальца стебельчатоглазых пульмонат считается дериватом колумеллярной мышцы. Как уже было отмечено, по нашим электронно-микроскопическим данным, моторные окончания на мышечных клетках ретрактора содержат прозрачные синаптические везикулы диаметром $470 \text{ \AA}$, т.е. везикулы, сходные с теми, которые содержатся в холинергических нервных окончаниях позвоночных. В опытах на изолированном препарате, содержащем тентакулярный нерв и ретрактор щупальца виноградной улитки, мы совместно с Л. В. Сорокиным нашли, что ацетилхолин действительно вызывает сокращение мышцы, тогда как холинолитики снимают его эффект и блокируют нервно-мышечную передачу. Из ряда испытанных литиков наиболее активными оказались D-тубокурарин (амплитуда сокращений в ответ на непрямое раздражение снижалась вдвое при $2 \cdot 10^{-6} \text{ г/мл}$) и сукцинилхолин (то же, при $1,2 \cdot 10^{-5} \text{ г/мл}$). Митолон — сильнейший блокатор холинорецепции в сердце улитки — оказался неактивным. Эти данные показывают, что разные мышцы улитки имеют совершенно разные холинорецепторы и что по своим рецепторным свойствам изученная ретракторная мышца представляет собой вариант того же типа, который включает соматическую мускулатуру позвоночных, мышцу стенки тела нематод и спинную продольную мышцу аннелид. Случайно ли это сходство, должны показать специальные исследования, посвященные отдаленным гомологиям мышц. Нельзя, однако, не упомянуть совершенное независимое от фармакологических данных мнение известного сравнительного морфолога Лемке, что колу-

меллярная мышца заднежаберных гастропод филогенетически соответствует продольной мышце аннелид [230: 59–60].

Все эти наблюдения указывают на то, что колумеллярная мышца и ее дериват, ретрактор омматофора, получают моторные окончания от нейронов холинергического типа.

В отличие от только что рассмотренной мышцы, имеющей, судя по фармакологическим и электронно-микроскопическим данным, однородную иннервацию, pedalная мышца и ее дериваты имеют моторные окончания нескольких разных типов. Эта смесь представлена одинаково у разных моллюсков и в разных мышцах pedalного происхождения. Электронно-микроскопически один и тот же набор характерных типов нервных окончаний, различающихся по ультраструктуре секреторных гранул, найден в таких разных мышцах, как мышца ноги садовой улитки [275a], ретрактор пениса виноградной улитки, стенка пениса голожаберного моллюска — дендронота (собственные наблюдения). Для двух последних из названных объектов, имеющих регулярное строение, показано, что мышечные клетки с разными типами иннервации расположены в разных слоях соответствующего мышечного органа. Это наблюдение свидетельствует о том, что pedalная мускулатура имеет сборное происхождение и представлена разнородными мышечными (и соответственно нервными) элементами.

В составе pedalной мускулатуры закономерно встречаются мышечные элементы, получающие иннервацию от катехоламиновых клеток, о чем уже шла речь выше. Нужно, однако, подчеркнуть, что мышечные элементы с этим типом иннервации характерны не только для ноги и ее дериватов — их распространение гораздо шире. Так, варикозные катехоламиновые волокна неоднократно наблюдались нами у разных видов гастропод в мышечном слое пищевода, а также в сборной, по-видимому, мускулатуре стенки тела. Вместе с тем в некоторых мышцах, например в колумеллярной, катехоламиновые нервные волокна закономерно отсутствуют. Еще раз отмечу, что катехоламиновые нервные волокна никогда не наблюдались нами в мышечной стенке пениса *Pomatias elegans*. У этого вида, в отличие от большинства гастропод, пенис образуется на спинной стороне животного. У всех форм, имеющих пенис pedalного происхождения, катехоламиновые волокна в его стенке обнаруживаются без исключения. Отмечу еще, что мы нашли катехоламиновые нервные волокна в контакте с мышечными клетками в половом биче наземных легочных, т. е. в том органе, в котором Х.С. Коштойнц впервые отметил исключительно высокую чувствительность мышцы к физиологически активным веществам.

В сердечной мышце прудовика на тотальных пленочных препаратах я наблюдал негустую сеть аксонов, проявлявших специфическое свечение желтого, как мне показалось, цвета. Наличие моноаминергических волокон

отмечено рядом авторов в сердце некоторых других видов гастропод [см. обзоры 333, 334].

5.4. Заключение

Если в предыдущей главе было показано, что нейроны виноградной улитки качественно неодинаковы и что клеточная мозаика нервной системы проявляет у этого моллюска постоянство и повторяет свой рисунок от особи к особи, то в настоящей главе представлены свидетельства тому, что идентичные элементы клеточной мозаики — нейроны и группы нейронов — можно обнаруживать при переходе от вида к виду, от одной группы моллюсков к другой. Даже у далеких друг от друга форм можно находить клеточные соответствия, в основе которых, как показал анализ, лежит гомология.

Одновременно обнаружено, что именно гомологичные нейроны проявляют одинаковый специфический (медиаторный) химизм. Так, гигантские парные церебральные нейроны легочных и заднежаберных нейронов можно гомологизировать, опираясь на данные об их иннервационных отношениях и пользуясь критерием положения; при этом оказывается, что все клетки, относящиеся к этому гомологическому ряду, содержат одно и то же медиаторное вещество — серотонин.

Устойчивость медиаторного химизма облегчает обратную операцию — установление гомологии, опирающееся на знание специфических качеств нейрона.

В этой главе был также представлен фактический материал, свидетельствующий о том, что нейроны не приобретают специфический медиаторный химизм в ходе прогрессивной эволюции ганглия — они приходят в ганглий с готовым особенным химизмом, который имеют на примитивной стадии своей истории, до ганглионизации.

Таким образом, представленные данные и их анализ позволяют с полным основанием заключить, что можно гомологизировать клетки, входящие в состав нервной системы разных гастропод, и что для гомологичных нейронов характерен медиаторный изохимизм.

Эти главные выводы можно сопроводить небольшими комментариями.

Во-первых, хотелось бы обратить внимание на то, что сделанные выводы относятся ко всем трем подклассам гастропод. Хотя основная часть рассмотренных экспериментальных данных получена на гигантских нейронах (а таковые имеются только у заднежаберных и легочных), доступные факты о нервных клетках переднежаберных показывают, что в этом подклассе состав нейронной популяции примерно такой же, как и в двух других. Известно, что заднежаберные и легочные произошли от переднежаберных, поэтому мы вправе были бы ожидать, что нервная организация переднежаберных, по

крайней мере древних групп этого подкласса, должна проявлять черты примитивности. Такие черты в самом деле можно обнаружить, если принимать во внимание такие показатели, как степень ганглионизации нервных клеток, степень концентрации ганглиев, дифференциация нейронов по размерным характеристикам, стратификация синаптического нейропиля. Тем более интересно, что по качественному разнообразию нейронов переднежаберные не проявляют заметных отличий, насколько можно судить из имеющихся данных о моноаминергических (5.3.5, а также [300]) и пептидергических [79] нейронах.

Наблюдая изохимизм гомологичных нейронов внутри класса гастропод, мы не имеем оснований сомневаться, что и за пределами класса должно продолжаться то же явление, т.е. что одинаковую медиаторную специфичность будут проявлять клетки одинакового происхождения. В самом деле, доступные данные показывают, что при переходе от класса к классу гомологичные системы сохраняют у моллюсков свой особенный химизм. В качестве примера можно сослаться на двустворок: в их pedalной системе имеются катехоламиновые нейроны, соответствующие таковым гастропод, такие же соответствия наблюдаются в качественном составе экстракардиальных нервных элементов и т.д. (см. ссылки в [279] и [333]).

Наконец, данные об изохимизме гомологичных нейронов важны потому, что они позволяют полнее представить картину разнородности нейронной популяции гастропод. С этой целью мы вправе объединить сведения, накопленные при изучении разных представителей класса. В нейробиологии позвоночных это делается уже давно, и когда нужно представить медиаторное разнообразие нервной системы человека, с полным основанием учитываются факты, добытые на крысе, кошке, кролике и т.д. Теперь у нас есть уверенность в том, что так же можно объединять данные по гастроподам. Сведя эти данные воедино, мы сможем оценить богатство медиаторного фонда этих животных, что в свою очередь позволит нам в следующей главе основательнее обсуждать интересующие нас вопросы теории.

6. Происхождение специфического химизма нервных клеток

<...>

6.2. У кого больше медиаторов?

Уровни нервной организации, представляемые млекопитающими и гастроподами, очень различны. Мощно развитая нервная система первых содержит, как считают, 10^9 – 10^{10} нейронов, у вторых их число в миллион раз

меньше (10^3 – 10^4). Простым отношениям соподчинения, существующим в нервных центрах гастропод, противостоят сложнейшие иерархические системы нейронов мозга млекопитающих и, соответственно, высокая степень функциональной специализации нейронов и нервных центров, многоэтажные надстройки над рефлекторными дугами и т. д. Короче говоря, различия очевидны.

Но при сравнении качественного состава нейронных популяций у организмов, относящихся к этим двум далеким друг от друга классам, разница вовсе не бросается в глаза. Хотя нейронная популяция у млекопитающих исследована, несомненно, с большей тщательностью, не может быть и речи о том, что у них разнокачественность нейронов представлена ярче, чем у гастропод. Скорее, можно говорить о противоположном общем впечатлении, а в отношении моторных нейронов это уже не впечатление, а непреложный факт.

При всей фрагментарности и неполноте данных об иннервации мышц гастропод обращает на себя внимание необычайное (по сравнению с позвоночными) разнообразие типов моторных окончаний. О холинергическом и дофаминергическом моторных механизмах говорилось в предыдущих разделах. Серотонин выделяется в сердце виноградной улитки при раздражении интестинального нерва и стимулирует биения [298], этот же медиатор, по-видимому, выделяется в моторных окончаниях нейронов ПЦ1 и ЛЦ1 на некоторых губных мышцах [266a]. Мышечные клетки периневерия получают моторные окончания от нейронов пептидергического типа. В иннервации таких мышечных органов, как нога и сердце, участвует несколько типов моторных клеток.

Имеющиеся сведения об иннервации сердца особенно интересны. Напомню, что обнаружено по крайней мере три типа постсинаптических потенциалов на клетках миокарда, и эти типы связаны с разными идентифицированными нейронами [239]. В медиации влияний экстракардиальных нервных волокон, вероятно, принимают участие ацетилхолин, серотонин, «субстанция X» (см. [333]), но в сердце электронно-микроскопически выявляется не один тип пептидергических окончаний, а больше. Так, на ахатинидах показано, что пептидергические гранулы разные в нервных волокнах, приходящих в предсердие и желудочек [252]. Мы с Н. К. Остроумовой только в предсердии одной из улиток этого семейства (*Achatina fulica*) нашли два типа пептидергических окончаний с совершенно разными гранулами. Конечно, не исключено, что некоторые из волокон являются нейросекреторными и их секрет не действует на миокард, как это утверждается для заканчивающихся в предсердии аксонных ветвей клетки ППа1 [1626].

Короче говоря, в иннервации мышц моллюсков участвуют нейроны, относящиеся к большему числу специфических типов, чем у позвоночных. Хотя

позвоночные изучены в этом отношении лучше моллюсков, до сих пор у них найдено всего три типа мотонейронов: холинергические, иннервирующие как скелетную, так и висцеральную мускулатуру; адренергические, контролирующие различные висцеральные мышцы; и пуринаргические, иннервирующие мышечные клетки кишечника и его дериватов.

Между тем, с точки зрения гипотезы о плюрихимической примитивной нервной клетке, которая дала якобы начало разным химически специализированным типам нейронов, должно было быть наоборот: у млекопитающих с их высокоразвитой нервной системой и мощными дифференцированными двигательными системами разнообразие медиаторов должно было бы быть более выраженным, чем у малоподвижных и простых гастропод. На деле в примитивной нервной системе моллюска, содержащей всего несколько тысяч нейронов, обнаруживается большее разнообразие химических типов мотонейронов, чем у высших млекопитающих, с их миллиардами нервных клеток и высокодифференцированными структурами нервной и мышечной систем. Сравнение центральных нейронов, взятых в целом, также не дает преимущества ЦНС млекопитающих перед ганглиями гастропод в отношении разнородности популяции.

6.3. Каковы отношения между медиаторной специфичностью и функциональной специализацией нейрона?

Тот факт, что гомологичные клетки разных гастропод проявляют один и тот же тип медиаторной специфичности, сам по себе недостаточен для отрицания связи между типом химизма и функцией. Ведь можно было бы думать, что гомологичные клетки выполняют одинаковую функцию, и в этом видеть объяснение однотипности их химизма. Такое рассуждение приложимо и к гомологичным нейронам позвоночных.

Опровергнуть это объяснение было бы просто, если бы в ряду гомологичных нейронов, стойко сохраняющих свою медиаторную специфичность, наблюдались бы разные направления функциональной специализации. Думается, педальные катехоламиновые нейроны представляют собой именно такой сравнительный ряд. Однако имеющиеся в нашем распоряжении данные нельзя пока принимать в качестве решающих, так как о сенсорной и моторной функциях этих клеток мы судим только на основании морфологических критериев; для большей уверенности нужны были бы и физиологические данные, которых пока недостает.

Правда, имеются другие яркие примеры. В эволюции некоторых рыб часть скелетной мускулатуры полностью утратила свою прежнюю функцию, превратившись в электрические органы. Хорошо известно, что на медиаторной специфичности эффекторных нервных окончаний это радикальное

изменение функции никак не сказалось — они остались холинергическими. Еще удивительнее пример с нервной регуляцией молокоотделения. Известно, что ответственные за эту функцию мышечные (так называемые миоэпителиальные) клетки молочной железы не пришли в этот новый орган из старых мышечных систем, а развились заново из эпителия. У низших позвоночных эти эпителиальные клетки принимают участие в водно-солевом обмене, и их ионная проницаемость регулируется гипоталамическим нейрогормоном. Новые мышечные клетки стали выполнять совершенно иную функцию, но сокращаться их заставляет, меняя ионную проницаемость, гипоталамический нейрогормон — окситоцин.

Имеет смысл рассмотреть вопрос шире. Располагает ли вообще сравнительная физиология данными, которые указывали бы на существование зависимости между химической природой медиатора и его синаптическим эффектом?

На первый взгляд, существование такой зависимости может показаться самоочевидным. Вероятно, не одному физиологу приходила в голову мысль, что неспроста быстрые скелетные мышцы запускаются в действие холинергическим механизмом, тогда как тонические сокращения гладких мышц контролируются адренергическими окончаниями. При этом привычно упускается из виду, что тот же самый синаптический ацетилхолин вызывает сокращения не только быстрых тетанических, но и медленных тонических скелетных мышц позвоночных, что он же на сердечную мышцу оказывает тормозные влияния, и т. п.

В самом деле, сравнительные данные показывают, что один и тот же медиатор может обеспечить разнообразные синаптические эффекты, различающиеся по ионным механизмам, знаку синаптического действия, эффективности и физиологическим параметрам передачи.

О разнообразии ионных эффектов ацетилхолина на постсинаптические мишени уже говорилось: этот медиатор может открывать ионные каналы для натрия, калия, хлора; кроме того, описан способ действия ацетилхолина, когда он не повышает, а понижает ионную проницаемость постсинаптической мембраны [224, 329].

Избирательное повышение проницаемости для одного из названных выше ионов, а также избирательное понижение проницаемости для ионов натрия или калия лежит в основе замечательного разнообразия эффектов серотонина на нейроны гастропод ([165, 166, 168, 264a]; о разнообразии эффектов серотонина на клетки мозга млекопитающих см. [193]). Помимо этого, известны эффекты серотонина, при осуществлении которых он, по-видимому, действует внутриклеточно: таково его действие на биения моторных ресничек личинок моллюска [23], на ретракторную мышцу биссуса мидии [350].

Сходные факты, хотя и в меньшем объеме, можно представить для эффектов других медиаторных веществ. Ограничив клеточные мишени нейронами гастропод, можно найти данные о нескольких способах действия дофамина [83, 92], глутамата [167, 256, 288], гамма-аминомасляной кислоты [12]. Глицин, который вместе с гамма-аминомасляной кислотой часто именуется тормозным медиатором, тоже способен деполяризовать некоторые нейроны гастропод [255]. Для синаптического норадреналина известны противоположные по знаку эффекты на гладкомышечные клетки позвоночных (например, [69, 84]).

Короче говоря, не может быть сомнений в том, что знак и ионный механизм синаптического действия определяется молекулярным устройством воспринимающих структур постсинаптической мишени — клеточных рецепторов. Разные медиаторы могут вызывать сходные синаптические эффекты, действуя сходным образом на ионные каналы постсинаптической мембраны, и вместе с тем один и тот же медиатор может действовать по-разному.

Всё это важно иметь в виду, потому что вопрос о факторах, обуславливающих знак синаптического действия, излагается путано или неверно даже весьма именитыми авторами.

Так, Экклс в своей книге «Тормозные пути центральной нервной системы» [71] не только широко оперирует понятием «тормозной медиатор», но и устанавливает некий принцип, который гласит, что «во всех синаптических терминалях нервной клетки медиатор открывает ионные поры лишь одного типа, характерного либо для возбуждающих, либо для тормозных синапсов» [71: 145]. Упоминая данные о том, что у моллюсков разные ветви одного интернейрона могут оказывать противоположные по знаку синаптические эффекты (например, [203, 301]), Экклс утверждает, что эти эффекты не противоречат сформулированному им «принципу», так как в данном случае и в возбуждающих, и в тормозных синапсах открываются-де поры для ионов хлора, а эффекты различны из-за различных внутриклеточных концентраций хлора в постсинаптических клетках. Это утверждение не соответствует действительности. Холинергический интернейрон аплизии Л10 тормозит некоторые клетки, открывая поры для ионов хлора, возбуждает другие, повышая проницаемость для натрия, а в клетке Л17 повышает проницаемость для обоих этих ионов [96].

Приходится с сожалением констатировать, что многие авторитетные специалисты в области физиологии и морфологии нервной системы, внесшие заметный вклад в изучение химических синапсов, допускают подчас непростительную небрежность в обращении с химической концепцией синаптической передачи. Можно лишь удивляться, например, легковерию, с каким многие восприняли дилетантскую идею Учизоно [318], что знак синаптического действия можно идентифицировать по форме и размеру синаптических

пузырьков (см., например, в той же книге Экклса [71: 136]). Ведь очевидно, что эта идея подразумевает невероятное — что молекулярная организация органелл секреции должна зависеть от того, с какой клеткой продукт секреции встретится во внеклеточном пространстве.

Что касается упомянутого выше «принципа», то здесь необходимо отметить, что Экклс провозгласил его, практически не располагая экспериментальными фактами в его пользу. Ведь моллюски — единственные животные, у которых до сих пор удавалось регистрировать синаптические эффекты в разных постсинаптических клетках, иннервированных одним и тем же нейроном, и факты, полученные на моллюсках, противоречат «принципу» Экклса. Немногие факты, касающиеся млекопитающих, тоже не говорят в пользу этого «принципа». Так, терминальное сплетение норадренергических симпатических нейронов деполяризует мышечные клетки одних кровеносных сосудов, гиперполяризуя мышечные клетки других. Представляется крайне маловероятным, что одни участки сплетения образованы «возбуждающими» симпатическими нейронами, а другие «тормозными», — скорее, это отростки одинаковых клеток, антагонистически действующие на разные мышечные рецепторы. Но детально это никем не исследовано.

Итак, важнейшие функциональные характеристики синапса — знак и ионный механизм синаптического эффекта — могут определяться особенностями структур, воспринимающих действие медиатора. Другие характеристики — такие, как размеры, форма и длительность постсинаптического потенциала, облегчение, десенситизация, пластичность и т. п., определяются не без участия самого пресинаптического нейрона, но, судя по всему, без какой-либо необходимости менять медиатор. Упомянем в этой связи моторные окончания на быстрых и медленных мышцах членистоногих: разная эффективность синаптического действия обеспечивается здесь при одном и том же медиаторе — глутамате различиями в размерах терминалей, числе везикул, числе активных зон синапса и т. п. (см. обзор [279]). В нескольких работах, совместных с Т. М. Турпаевым, нами детально рассмотрены некоторые физиологические механизмы, обеспечивающие изменение параметров передачи в холинергических синапсах, в частности влияние способа инактивации ацетилхолина на свойства синапса (см. гл. 7).

Нет и фатальной зависимости между типом медиаторного химизма и «макрофункцией» нейрона — его местом в рефлекторной дуге. Холинергические нейроны бывают и сенсорными [86, 157], и вставочными, и эффекторными (примеры приводились выше). В тех же ролях выступают дофаминергические нейроны: сенсорными они бывают у многих беспозвоночных, интернейроны хорошо известны у млекопитающих (см. главу 2) и гастропод [92], о существовании мотонейронов этого типа говорилось выше. Видимо, по мере накопления сравнительных данных наши знания о функциях, выполняемых

нейронами того или иного химического типа, будут всё более расширяться. Они уже сейчас достаточно широки, чтобы окончательно отказаться от терминов «возбуждающий медиатор» и «тормозной медиатор».

В свете всего сказанного в этом разделе предположение о том, что химический тип нейрона может задаваться функциональным прессом — специализацией ли нейрона или режимом функционирования синапса, представляется лишним основанием. Из этого, конечно, не следует, что за нейронами определенного химического типа в определенном нервном образовании не может закрепиться определенная функциональная специализация (см., например, [2a]). Напротив, наличное разнообразие медиаторов предоставляет удобную возможность дифференцировать сигналы разного назначения: так, в каких-то мышцах медиатор А может быть возбуждающим, а Б — тормозным, но в других мышцах А и Б могут поменяться ролями.

6.4. Специфичен ли химизм примитивных нейронов?

Из представления о плюрихимической примитивной нервной клетке с неизбежностью вытекает, что в простой нервной системе химическая специфичность нейронов должна быть выражена не так четко, как в сложной, эволюционно продвинутой. Факты говорят о противоположном. В разделе 6.1 приводились данные, говорящие о совершенной специфичности холинергических, серотонинергических, дофаминергических нейронов гастропод. Результаты микрохимических исследований на их гигантских нейронах получают полное подтверждение в этом отношении в электрофизиологических наблюдениях, которые однозначно показывают, что в том или ином синапсе действует индивидуальный передатчик, а не смесь таковых. Никаких данных, указывающих на меньшую, по сравнению с млекопитающими, степень медиаторной специфичности нейронов, нет и для других животных, обладающих простой нервной системой (см., например, обзоры [166, 279]).

Даже у наиболее примитивных из организмов, имеющих центральную нервную систему — у плоских червей (планарии и трематоды), — разные группы нейронов закономерно различаются по своей специфичности. Об этом свидетельствуют данные люминесцентной гистохимии биогенных аминов: позиции и связи нейронов, содержащих серотонин, отличаются от позиций и связей нейронов, содержащих первичный катехоламин [89, 335]. У плоских червей описаны также системы пептидергических нейронов.

Более того, специфичность нейронов четко выражена у кишечнополостных — организмов, не обладающих еще нервными центрами. Нервную сеть кишечнополостных обычно рассматривают как наиболее примитивную из нервных систем, развившихся в ходе эволюции многоклеточных животных. До недавнего времени оставались неясными даже принципы строения сети,

вернее двух сетей, независимо развивающихся в эктодермальном и энтодермальном слоях кишечнополостных. Ныне полностью опровергнута идея о синцитиальной организации сети: даже у наиболее примитивных представителей типа, как и у относительно сложных, электронно-микроскопически доказано наличие истинных химических синапсов между нейронами. При этом обнаружился замечательный факт: сеть всегда построена из нейронов разных типов, с разными ультраструктурными характеристиками секреторных везикул [341–343].

Выводы электронной микроскопии подтверждаются гистохимическими данными. Присутствие первичного катехоламина обнаружено у актиний в закономерно расположенной категории эктодермальных нейронов — в веретеновидных клетках, тела которых находятся в эпителии щупалец, а отростки, имеющие характерные для катехоламиновых нейронов варикозные пресинаптические утолщения, образуют субэпителиальное сплетение нервных волокон в самих щупальцах и вокруг рта. Авторы, описавшие эти клетки у некоторых актиний [140, 47], сочли их сенсорными нейронами, принимая во внимание типичную для чувствительных клеток позицию в наружном эпителии. Я переисследовал этот вопрос на актинии *Bunodactis stella* и нашел явные синаптические контакты между указанными отростками и мышечными клетками эктодермального слоя мускулатуры щупалец (рис. 1 и 2 в работе [281]). По-видимому, эти клетки выполняют и сенсорную и моторную функции. Это — примитивное свойство, свидетельствующее о низком уровне функциональной дифференциации клеток в нервной системе актинии. Но никаких признаков низкого уровня химической дифференцированности нейронной популяции не видно: специфичность катехоламиновых нейронов выражена у актиний так же отчетливо, как у млекопитающих.

Кстати, примитивные мультифункциональные сенсо-моторные нейроны, существование которых еще недавно отрицалось [188], почти одновременно были найдены у трех разных организмов — и именно там, где такие нейроны следовало ожидать, т. е. в нервных образованиях с низким уровнем функциональной дифференциации. Кроме упомянутых только что нейронов актинии, такие клетки описаны у гидры, где они сочетают функции сенсорных, моторных и вставочных нейронов [342a], а также в гениталиях аплизии [124]. Последний случай не должен удивлять. В целом гастроподы, конечно, намного сложнее кишечнополостных по уровню нервной организации, но если взять периферические нервные сплетения гастропод, то они вряд ли намного сложнее, чем нервная сеть актинии или гидры. Это общее правило: даже у человека, имеющего высокоразвитый мозг, уровень функциональной организации некоторых отделов нервной системы весьма примитивен, и, скажем, интрамуральные ганглии кишечника недалеко ушли в этом отношении от ганглиев беспозвоночных.

Возвращаясь еще раз к мнению Т. Лентца о том, что комбинации нескольких медиаторов в одном нейроне есть отголосок прошлого [231], нужно сказать следующее. Лентц в этом мнении лишь предложил свое объяснение явлению, которое 10 лет назад считалось установленным фактом. В то время большинство нейробиологов принимали, что ацетилхолин имеется в симпатических норадренергических нейронах и гипоталамических пептидергических клетках и что он каким-то образом участвует в этих клетках в синаптической передаче. В частности, электронными микроскопистами в те годы описывались в окончаниях этих нейронов, помимо специфических гранул с электронноплотным содержимым, скопления мелких прозрачных пузырьков, которые повсеместно считались вмещищем ацетилхолина и назывались «синаптическими везикулами» — в противовес более крупным «секреторным гранулам». В поддержку этих представлений привлекались данные о локализации холинэстеразы. Напомню, что чрезвычайно популярным было объяснение этих явлений, исходящее из предположения, что из любого окончания сначала секретируется ацетилхолин, который затем помогает выделиться «главному» медиатору — например, норадреналину [103].

Сейчас эти взгляды представляют только исторический интерес, так как вся их фактическая база сведена к нулю. Специальная проверка, проведенная с помощью разных методов, показала отсутствие измеримых количеств ацетилхолина в адренергических нервных окончаниях млекопитающих [128, 148]. Мелкие пустые гранулы окончаний этих клеток перестали быть пустыми, как только микроскописты научились с помощью тех или иных предосторожностей сберегать находящийся в них катехоламин. Также и в пептидергических окончаниях скопления пустых пузырьков получили естественное объяснение, когда выяснилось, что их число увеличивается по мере того, как «секреторные гранулы» теряют свое содержимое.

Таким образом, у высших животных практически неизвестны нейроны с комбинациями медиаторов и нейрогормонов. Сравнительные данные показывают, что и у низших животных химическая специфичность нейронов выражена в полной мере.

6.5. Един ли гистогенетический источник нервных клеток?

Существует несколько мнений о том, от каких клеток могли произойти примитивные нейроны, потомками которых являются клетки современных нервных систем. Чаще всего в качестве непосредственного источника нейронов называют эпителиальные клетки — мнение, восходящее к прошлому веку [3, 187, 188]. Имеются и другие точки зрения: известный биофизик Г. Грундфест считает предками нейронов железистые клетки, а Л. Пассано — мышечные

(см. [231]). На мой взгляд, спора здесь нет, так как это взаимно дополняющие, а не исключаяющие мнения.

В самом деле, легко найти аргументы в пользу каждого из трех названных источников. Присутствие нейронов в составе разных эпителиев дает поддержку классическому взгляду. Вторая точка зрения может опереться не только на данные о цитофизиологических механизмах секреции, общих для железистых и нервных клеток, но и на возможное существование переходных форм клеток, примером которых могут служить так называемые мелкие клетки симпатических ганглиев млекопитающих, сочетающие, как считают, свойства железистых клеток хромаффинной ткани и нейронов. Труднее, казалось бы, иллюстрировать третью точку зрения, но и это возможно. Известно, что эволюция сердечной мышцы у позвоночных выражается всё увеличивающимся разделением функций между сократительными элементами и «специфической мускулатурой», принимающей на себя функцию генерации и проведения электрических импульсов. В ходе эволюции наблюдается прогрессивная утрата миофибрилл элементами специфической мышечной ткани. Если вообразить этот процесс продолжающимся, то легко представить, что миофибриллы будут утрачены полностью, и тогда по любому из цитологических или физиологических критериев получившиеся клетки нужно будет назвать нейронами. Одни из них будут выполнять пейсмекерную функцию, другие проводить возбуждение к сократимым элементам миокарда, получится сердце с нейрогенной автоматией. Вполне возможно, что эти этапы эволюции, воображаемые для сердца позвоночных, являются свершившимся фактом в историческом развитии сердца у членистоногих.

Понятно, что эти спекуляции допустимы только в рамках представления о множественном происхождении нейронов. Если же исходить из точки зрения о едином филогистогенетическом источнике всех нейронов, то придется каким-то двум из трех предполагаемых предков давать отставку.

Нужно, однако, уточнить, что представление о едином источнике нейронов может рассматриваться в качестве рабочей гипотезы лишь для ограниченного круга объектов. Претендуя на универсальность, оно вступило бы в непримиримые противоречия с известными фактами о независимом развитии эктодермальных, энтодермальных и иногда целомических нейронов в онтогенезе ряда беспозвоночных типов.

Давно считается, что экто- и энтодермальные нервные сплетения независимо друг от друга развиваются у кишечнополостных (см., однако, [267]). Слабее это изучено для гребневиков, но и там возможна такая же ситуация. У низших вторичноротых (кишечножаберные, кишечнодышащие, иглокожие) тоже представлены два названных источника нервных сплетений, к которым добавляется третий — эпителий целома. Находки нейронов в эпителии средней кишки у аннелид, моллюсков и членистоногих указывают на то,

что и у этих животных эктодерма служит гистогенетическим источником не для всех нейронов.

Подробности и ссылки на оригинальные работы можно найти у В. Н. Беклемишева [3, гл. 3].

Любопытно, что в гистологии (зоологии это не касается) широко признается множественное происхождение различных специализированных клеток: мышечных, железистых и т. д., и лишь для нервных традиционно делается исключение. Наиболее глубоко, на сравнительной и экспериментальной основе вопрос о конвергентном развитии и, следовательно, независимом происхождении разных специальных тканей рассмотрен Н. Г. Хлопиным [66], который, однако, вслед за своими предшественниками считал, что к нейронам это не относится. Зная старые работы о развитии нейронов в производных разных эмбриональных пластов у беспозвоночных, Н. Г. Хлопин призывал переисследовать это явление и хотел думать, что нейроны появляются среди клеток неэктодермального происхождения в результате миграции из эктодермы. Единственным основанием для идеи о родстве всех нейронов, как это отмечал сам Хлопин, служило поразительное морфофизиологическое сходство всех нейронов.

Ныне нам известно, что это впечатление сходства было результатом несовершенства методов исследования, существовавших в 30–40-х годах. На самом деле нейроны очень разные — качественно разные. Особенно важно, что качественно различны нейроны, развивающиеся в разных источниках. Так, катехоламиновые нейроны ни в одном зоологическом типе не встречаются в нейронных популяциях неэктодермального происхождения (см. обзор [279]).

К сожалению, имеется очень мало исследований, из которых можно было бы извлечь данные о составе нейронных популяций разного происхождения. Наиболее удобным объектом таких исследований представляются иглокожие, и то немногое, что известно об их нейронах, ярко демонстрирует обусловленность специфического химизма происхождением.

Как известно, у иглокожих сосуществуют, взаимодействуя, несколько нервных систем, различающихся по месту и источнику своего происхождения: эктоневральная, развивающаяся в эктодерме; энтодермальное сплетение, развивающееся из кишечного эпителия; гипоневральная и апикальная системы, являющиеся производными разных областей целомического эпителия (подробности см. у В. Н. Беклемишева [3]). Функция локомоции выполняется в разных классах иглокожих мышцами разного происхождения и, соответственно, находится под контролем разных нервных систем: апикальной у морских лилий, экто- и гипоневральной у представителей других классов. Другие функциональные отправления также выражены совершенно по-разному в разных классах иглокожих, столь непохожих друг

на друга, что роднит их лишь общность плана строения. И тем не менее у иглокожих наблюдается поразительное сходство в характере распределения нейронов специфических типов в разных по происхождению отделах нервной системы:

Класс	Происхождение системы, в которой найдены	
	катехоламиновые нейроны	пептидергические нейроны
Морские лилии	нет данных	целомическое [185]
Морские звезды	эктодермальное [136, 178]	то же [178, 229]
Офиуры	то же [136]	» » [265]
Морские ежи	» » [121]	нет данных
Голотурии	» » [287]	то же

Ограниченность сравнительных сведений о качественном составе нейронных популяций, различающихся по своему происхождению, не должна заслонять главного факта: нейроны в самом деле могут возникать независимо друг от друга. Никакого единого источника всех нейронов в реальности не существует.

В какой степени сказанное относится к позвоночным, мы обсудим несколько позже (6.7).

6.6. Трудности функционального объяснения

Вопросы, подлежащие проверке, были поставлены в такой форме, чтобы ответы, которые априорно дает на них одна из гипотез, были противоположны тем, которые дает другая. Сопоставляя эти априорные ответы с результатами исследований, мы вправе заключить, что трудности, с которыми сталкивается функциональная гипотеза, непреодолимы.

В самом деле, она предсказывает, что разных медиаторов должно быть тем больше, чем выше уровень нервной организации. Это не соответствует реальной действительности.

По функциональной гипотезе, определенному типу специфичности нейрона должна соответствовать определенная специализация нейрона и (или) синапса. Этого тоже нет.

Ожидалось далее, что химические различия между нейронами, хорошо выраженные у высших животных, не должны быть столь же четкими у организмов, имеющих простую нервную систему. И это ожидание не оправдывается.

Наконец, функциональная гипотеза подразумевает существование единого гистогенетического источника всех нейронов. В действительности же источники бывают разными.

6.7. Трудности гипотезы полигенеза нейронов

Те же самые факты, которые не оставляют места для функциональной гипотезы, находятся в хорошем согласии с альтернативным представлением, предполагающим консервативность медиаторного химизма и сосуществование в нервной системе разных (по происхождению) линий нервных клеток. В рамках этого представления, т.е. гипотезы полигенеза, следует ждать, что:

- 1) у животных, сильно различающихся по уровню нервной организации, не должно быть заметных различий в разнообразии медиаторов;
- 2) нейроны, имеющие один и тот же тип химизма, могут сильно различаться в функциональном отношении;
- 3) химические различия между нейронами должны быть равно выраженными как в простых, так и в сложных нервных системах;
- 4) нервные клетки могут развиваться из разных тканевых источников.

Однако мне не хотелось бы проходить мимо фактов, которые, по крайней мере на первый взгляд, могут показаться несовместимыми с данным представлением.

Прежде всего обратимся к случаям, которые трактуются как примеры «комбинации медиаторов».

Еще несколько лет назад к этой категории явлений многие относили постулированное участие ацетилхолина в секреции норадреналина симпатическими нейронами и нейрогипофизарных нейрогормонов гипоталамическими пептидергическими нейронами; сейчас, однако, это участие вряд ли будет кем-нибудь из специалистов рассматриваться всерьез (см. об этом в разделе 6.4). В нейробиологии беспозвоночных упоминания о «комбинации медиаторов» еще сохранились, и наиболее известным примером служат моноаминергические клетки висцеральной дуги пульмонат, про которые утверждают, что в них представлены два медиатора — серотонин и дофамин.

Единственное сравнимое явление известно для теплокровных, у которых симпатические нервные волокна в эпифизе содержат как норадреналин, так и серотонин. В этом случае природа явления известна, оно связано с некоторой неточностью механизма захвата аминов из внеклеточной среды. Содержащийся в паренхиме эпифиза серотонин благодаря захвату попадает внутрь симпатических волокон, где уже имеется присущий им норадреналин.

Доступные экспериментальные данные о рассматриваемых висцеральных нейронах пульмонат указывают на возможность такого же происхождения «комбинации» и в этом случае. Нужно заметить, что эти данные очень невелики [213, 292]. На препаратах нервной системы садовой улитки, по-

лученных по методу Фалька и Хилларпа, авторы отметили, что названные клетки имеют свечение желто-зеленого оттенка, которое становится зеленым, если улиткам ввести диоксифенилаланин (предшественник дофамина), и желтым, если им ввести 5-окситриптофан (предшественник серотонина). Не проводилось ни снятие спектров люминесценции, ни микрохимическое определение аминов в этих клетках; совсем неизвестны медиаторные механизмы их синаптических эффектов.

В гистохимии биогенных аминов принято за правило не ограничиваться оценкой цвета люминесценции при окончательных суждениях о природе амина — такая оценка чревата ошибками [129]. В одной из цитированных работ [292] говорится, что люминесценция висцеральных нейронов улитки выцветивается ультрафиолетом — свойство, присущее серотонинсодержащим клеткам, но отнюдь не тем, в которых содержатся катехоламины. Опыты с усилением свечения под действием предшественников малоубедительны: эти предшественники сами при обработке по методу Фалька и Хилларпа могут дать свечение. Известно также, что они декарбоксилируются у моллюсков одним и тем же ферментом, так что неточность механизма захвата предшественников из среды неминуемо может привести к появлению в цитоплазме медиаторного амина, который несвойствен самому нейрону. Я думаю, что для вывода о двух медиаторах, уживающихся в одном нейроне, имеющиеся данные совершенно недостаточны. С большей степенью вероятности можно думать, что в ганглиях висцеральной дуги у пульмонат имеется группа серотонинергических нейронов.

Обратимся теперь к мотонейронам ракообразных. При микрохимическом исследовании одиночных клеток с известным действием на соматическую мускулатуру было найдено, что в тормозных и возбуждающих нейронах содержание глутамата примерно одинаково; тормозные отличаются от возбуждающих наличием значительного количества гамма-аминомасляной кислоты [см. обзор 279].

В данном случае комбинацию объяснить несложно. Прежде всего нужно подчеркнуть, что на самом деле никакой комбинации медиаторов здесь нет; в качестве медиатора глутамат выделяется лишь в возбуждающих нейронах, синаптические же эффекты тормозных мотонейронов воспроизводятся гамма-аминомасляной кислотой, которая и является здесь единственным медиатором. Присутствие глутамата в тормозных нейронах имеет лишь косвенное отношение к синаптической функции: глутамат является метаболическим предшественником гамма-аминомасляной кислоты. О генеалогических отношениях между этими двумя типами нейронов см. также ниже (7.2).

Более трудной и неясной представляется ситуация в случае декарбоксилазы ароматических аминокислот. Медиаторные моноамины нейронов моллюсков — серотонин и дофамин — образуются, как только что говорилось, в

результате декарбоксилирования своих метаболитических предшественников, 5-окситриптофана и диоксифенилаланина. В обоих случаях реакцию осуществляет один и тот же фермент, декарбоксилаза ароматических аминокислот (ДАА). Естественно было бы ожидать, что ДАА должна избирательно проявлять высокую активность в моноаминергических клетках.

Проверка с помощью микрохимического метода, осуществленная группой Р. Мак-Камана на отдельных нейронах тритонии и аплизии, показала, что, действительно, у тритонии в серотонинергических нейронах активность ДАА примерно в 500 раз выше, чем в контрольных нейронах. Однако на клетках аплизии результат получился иной: здесь ДАА в серотонинергических клетках лишь в 10 раз активнее, чем в остальных [330, 331]. Причина расхождения пока не найдена. Определенно, что оба вида представляют одинаковые уровни нервной организации, так что было бы неразумным связывать это расхождение с «эволюцией». Не исключено, что у аплизии ДАА может иметь высокую активность в глии, от которой практически невозможно очистить крупные нейроны, и тогда результаты стали бы понятными. Вообще, мне по собственному опыту известно, что межвидовые различия в ферментах глии у гастропод очень велики: так, холинэстераза имеется в сателлитной глии у одних видов и отсутствует у других.

Наконец, хотелось бы специально рассмотреть вопрос об эктодермальном происхождении нервной системы позвоночных.

Чаще всего обращают внимание на то, что гипотеза, объясняющая множественность медиаторных механизмов множественным происхождением нейронов, противоречит общепринятому взгляду, что все нейроны имеют единое эктодермальное происхождение. Вообще-то говоря, если бы гипотеза не противоречила общепринятым взглядам, то в ней не было бы никакой потребности. На протяжении всей этой книги я рассматриваю материалы, свидетельствующие об обоснованности предложенного объяснения и о невозможности объяснить множественность химических механизмов другим способом. Если это так, то в упомянутом противоречии, возможно, повинен общепринятый взгляд на происхождение нейронов позвоночных, который может оказаться неверным или неточно сформулированным.

При более пристальном рассмотрении оказывается, что никакого общепринятого взгляда на эктодермальное происхождение всех нейронов не существует. В литературе имеется довольно много формул, различных в зависимости от того, насколько критически оценивают авторы фактическую сторону дела. Что касается фактической стороны, она заключается в следующем:

- 1) в онтогенезе позвоночных нервные клетки развиваются из эктодермальных закладок (спорным остается только онтогенетическое происхождение интрамуральных ганглиев, которые, по мнению многих, в том числе

современных, авторов, представляют в этом плане исключение (см. обзор этой дискуссии в [78]));

- 2) в онтогенезе многих групп беспозвоночных нейроны дифференцируются в составе как эктодермы, так и других клеточных пластов, о чем уже шла речь выше (6.5).

Если игнорировать факты, относящиеся ко многим беспозвоночным, и считать, что «онтогенез повторяет филогенез», то получается самая простая формула: все нейроны имеют эктодермальное происхождение, при этом «происхождение» трактуется расширительно, в историческом и онтогенетическом плане. Такая точка зрения вовсе не представляет редкости, она особенно характерна для учебных руководств, но порой попадает и в специальные издания. Например, в книге, дающей сравнительный обзор нейрогормонов и гормонов в животном царстве, утверждается, что у всех животных нейросекреторные клетки, «будучи нейронами», имеют эктодермальное происхождение [198]. В действительности если взять, например, иглокожих, то у них пептидергические нейросекреторные клетки имеются только среди нейронов целомического происхождения.

Более критические авторы уточняют, говоря об эктодермальном происхождении нейронов, что речь идет о позвоночных. И наконец, самые пунктуальные дают понять, что имеется в виду лишь онтогенетическое развитие нейронов у позвоночных, и в таком виде формула, возможно, соответствует фактам.

За этой формулой встает интересное и во многом загадочное явление. В самом деле, почему в онтогенезе позвоночных все нейроны развиваются из эктодермальной закладки, если у беспозвоночных, в том числе и у вторичноротых, близких к предкам позвоночных, дело обстоит иначе? Думается, в анализе этого явления не отделаться заклинанием «онтогенез повторяет филогенез». Предположение, что прямые предки позвоночных существенно отличались от других низших многоклеточных, имея нейроны в составе только дериватов эктодермы, представляется маловероятным — в таком случае из предков позвоночных пришлось бы исключить организмы, подобные кишечнополостным и низшим вторичноротым. Не исключено, конечно, что в процессе эволюции у предков позвоночных имела место утрата всех нейронов, кроме тех, которые произошли в эктодерме. Другая возможность — что здесь мы встречаемся с явлением мерогенеза, т.е. смещения разнородных закладок нервной системы в одну, эктодермальную.

В онтогенезе позвоночных центральные и периферические нейроны происходят из нервной трубки (и плакод). Сама трубка является закладкой ЦНС — спинного и головного мозга. Нет сомнений в том, что история нервной системы не начинается с ЦНС, ЦНС возникает на относительно

поздней стадии эволюции нервной системы, и, следовательно, такой способ закладки нервной системы тоже является относительно поздним приобретением. Таким образом, онтогенетические данные мало что могут дать для понимания исторического прошлого нейронов позвоночных, по крайней мере для понимания тех этапов их истории, которые предшествовали образованию ЦНС.

Но если даже в самом деле оказалось бы, что у позвоночных сохранились лишь эктодермальные нейроны, то и в этом случае противоречия с гипотезой о множественном происхождении не было бы. Легкость, с какой нервные клетки возникают у низших животных в разных клеточных пластах, убеждает в том, что нейроны должны независимо друг от друга неоднократно появляться в ходе исторического развития разных производных одного и того же пласта. Я вовсе не утверждал и не утверждаю, что типов нейронов столько, сколько клеточных пластов. Напротив, нейронная популяция, развившаяся в пределах одного пласта (например, в эктодерме актиний или в дериватах целома морских звезд), всегда неоднородна, и отсюда, скорее всего, следует, что такая популяция сама имеет множественное происхождение.

6.8. Заключение

Результаты исследований, рассмотренных в предыдущих главах, легли в этой главе в основу обсуждения, к которому были также привлечены дополнительные литературные и отчасти собственные данные. В ходе обсуждения имеющиеся факты были сопоставлены с двумя гипотетическими схемами, описывающими возможный путь возникновения медиаторной специфичности нервных клеток. Обнаруживается, что гипотеза полигенеза, связывающая химическую разнородность нейронов с множественным и независимым их происхождением, хорошо соответствует фактам, тогда как альтернативная гипотеза, объясняющая множественность медиаторных механизмов различной специализацией нейронов, сталкивается со значительными, практически непреодолимыми трудностями.

Вывод о том, что нервные клетки имели тот или иной тип химической специфичности с момента своего возникновения, означает, что явление специфичности не возникло в ходе эволюции нервной системы. Из этого, однако, не следует, что процесс функциональной эволюции, связанной с прогрессивным развитием нервной системы, не коснулся медиаторных механизмов. Напротив, правильное решение вопроса о происхождении медиаторной специфичности является необходимой предпосылкой для понимания того, как шла эволюция медиаторных механизмов нервной системы. Этому вопросу будет посвящена следующая глава.

7. Эволюционная сторона проблемы специфичности нейронов

7.1. Методологические замечания

Хотя с позиций защищаемого в этой работе представления множественность механизмов химической передачи не появляется в процессе эволюционного совершенствования нервной системы, из этого не следует, что эволюционный процесс обошел стороной синаптические механизмы и химическую специфичность нейронов. Напротив, именно представление о множественном происхождении нейронов и консерватизме медиаторного химизма открывает, на мой взгляд, возможность изучать действительные закономерности эволюции нейронов и синапсов, а не явления, ошибочно принимаемые за эволюционные.

Поясню, в чем важность верного решения вопроса о происхождении нейронов для изучения их эволюции. Хорошо известно, что суждения, касающиеся эволюции биологических структур (органов, тканей, клеток и т.д.), а также эволюции их функций, складываются при анализе сравнительных данных. Однако не любые сравнительные данные пригодны для сравнения. Опыт эволюционной биологии утверждает, что объекты, составляющие сравнительный ряд, должны быть гомологичными: только в этом случае они сравнимы и могут дать материал для эволюционных суждений.

Так, например, изучая крыловой аппарат в ряду насекомых, можно понять, как происходило эволюционное совершенствование механизмов полета. Эволюцию механизмов полета можно реконструировать и из сравнения птиц, но это будут совсем другие механизмы и другая эволюция. Исследователь совершил бы ошибку, пытаясь понять, как совершенствовались механизмы полета, из сравнения чайки со стрекозой или, допустим, с белкой-летягой.

Эти особенности методологии эволюционных исследований необходимо иметь в виду, обращаясь к эволюционной стороне проблемы химической специфичности нейронов и синапсов. Поскольку нейроны разнородны, нельзя делать эволюционные выводы, сравнивая произвольно взятые нейроны и синапсы разных животных, а также сравнивая клетки, сходные в функциональном отношении.

Какие же нейроны и синапсы сравнимы? В общем виде ответ на этот вопрос представляется нам таким: сравнимы те, которые относятся к одному типу химической специфичности, — в каждом типе совершенствование синаптических механизмов выражалось по-своему. Гораздо сложнее конкретизировать объем того или иного типа химизма: представляют ли собой нейроны, секретирующие медиатор А, особый тип или же они имеют общее

происхождение с нейронами, секретирующими медиатор Б? Этот непростой комплекс вопросов составляет особую задачу — задачу построения естественной системы нервных клеток.

7.2. Эволюция медиаторов и естественная система нервных клеток

Нет сомнений в том, что в ходе эволюции имели место изменения строения медиаторов, чему есть прямые свидетельства. Из этого следует, что нейроны общего происхождения не обязательно имеют одинаковые медиаторы, хотя «глубинный» тип химизма у них должен быть одинаковым. Если нервные клетки систематизировать на генеалогических основаниях, т. е. строить естественную систему нейронов, то в такой системе родственные нейроны должны, очевидно, группироваться гнездами — семействами, в которых каждый член характеризуется особым видом медиатора. Исследовав генеалогические отношения между членами семейства, можно выяснить, как в ходе эволюции менялась структура медиаторного вещества (оговорю еще раз, что, когда речь идет о медиаторной специфичности, имеются в виду и медиаторы, и нейрогормоны).

В принципе, в этой идее нет ничего нового. В нейробиологической литературе уже высказывалось соображение, что три медиаторных катехоламина являются результатом диверсификации одного исходного типа химизма.

Кажется, только Пшайдт интересовался вопросом о генеалогии катехоламинового семейства нервных клеток. Исходя из несколько произвольной посылки, что в процессе эволюции должно происходить укорочение цепи реакций, связанных с синтезом медиатора, Пшайдт в качестве исходного медиатора принимает адреналин, полагая норадреналин следующим членом ряда и дофамин — позднейшим продуктом эволюции [273]. С этой схемой определенно не согласуются данные сравнительной физиологии. У беспозвоночных, в том числе у кишечнорастворимых, в катехоламиновых нейронах обнаруживаются, как правило, первичные катехоламины [47, 132, 140, 166, 209, 279, 287, 334]. В некоторых (пока немногих) случаях, когда это специально исследовали, оказалось, что дофамин и норадреналин выступают в качестве медиаторов в разных нейронах [149, 219]. В современной литературе мне известна только одна работа, в которой у беспозвоночных (один из видов аннелид) найден в нервной системе адреналин [237a]. Адреналин, по-видимому, играет роль медиатора в периферической нервной системе амфибий, в тех клетках, гомологи которых у всех других позвоночных, в том числе и у рыб, используют в качестве медиатора норадреналин. Вряд ли можно сомневаться, что адреналиновые нейроны возникли из норадреналиновых. Создается, таким образом, впечатление, что в эволюции катехоламинового семейства нейронов имело место не укорочение, а удлинение цепи ферментативных реак-

ций синтеза передатчика. Нет, однако, оснований полагать, что это должно быть общим правилом.

Начальные этапы эволюции катехоламиновых нейронов остаются неясными, и данных для их реконструкции пока не хватает, хотя существование этих нейронов прослеживается от кишечнорастворимых. Ранее я уже обращал внимание на то, что у организмов, имеющих нейроны не только эктодермального происхождения, катехоламиновые нейроны закономерно обнаруживаются лишь среди эктодермальных нейронов, чем косвенно подтверждается гомология этих клеток у животных, относящихся к разным зоологическим типам [279]. Учитывая позицию катехоламиновых нейронов у кишечнорастворимых (см. 6.4), можно предполагать, что история этого семейства нейронов имела исходным пунктом циркумблостомеральную нервную сеть примитивных предков многих типов многоклеточных, но это суждение носит лишь самый предварительный характер.

По сравнению с семейством катехоламиновых нейронов, более ясными представляются генеалогические отношения в семействе нейронов, секретирующих октапептиды. Сравнительными данными прочно установлено, что все мутантные формы как окситоцина, так и вазопрессина ведут начало от общего предкового вещества. Предполагают, что помимо мутаций, связанных с заменой той или иной аминокислоты в молекуле октапептида, здесь в процессе эволюции имела место дупликация гена, что привело к появлению двух родственных веществ, которые приобрели разную специализацию. Этапы эволюции этой линии нервных клеток хорошо прослежены в ряду позвоночных (см. ссылки в [67]). К сожалению, не было серьезных попыток найти гомологичные клетки у современных беспозвоночных, среди которых многие формы имеют нейроны с такой же гистохимией и ультраструктурой, какие характерны для клеток, продуцирующих нейрогипофизарные нейрогормоны. Насколько мне известно, не было попыток определить, обусловлены ли эти сходства тем, что в соответствующих нейронах беспозвоночных имеются специфические белки — нейрофизины. Использование меченых антител к нейрофизинам позвоночных сделало бы такую задачу вполне выполнимой.

Нейронами, секретирующими катехоламины и октапептиды, ограничивается список клеток, в отношении которых в литературе обсуждались вопросы генеалогии. Действительно, в этих случаях родственные отношения между нейронами бросаются в глаза. Но необходимо обсуждать и выяснять генеалогические отношения также и тех нейронов, для которых эти отношения не самоочевидны, в противном случае трудно и даже невозможно заниматься эволюцией синаптических механизмов.

В этом отношении предстоит трудная работа, начинать которую нужно, несмотря на то что на медиаторной карте человека и других животных остаются еще много белых пятен. В первую очередь следует исследовать те слу-

чаи, где имеются более или менее ясные указания на возможность родства. Например, вполне вероятно родство между нейронами, секретирующими глутаминовую и гамма-аминомасляную кислоту. Первая из кислот является непосредственным метаболическим предшественником для второй. У членистоногих, где оба медиатора часто действуют на одни и те же мышечные клетки, гамма-аминомасляная кислота всегда выполняет роль тормозного агента, как бы дополнительного к главному, пусковому агенту — глутамату. Вторичный характер этих тормозных влияний выражается и в том, что чувствительность к глутамату присуща самим мышечным клеткам и сохраняется у них после денервации, тогда как чувствительность к гамма-аминомасляной кислоте устанавливается лишь при контакте с тормозными нервными окончаниями и при денервации исчезает. Все эти факты — указание на вероятное происхождение нейронов, секретирующих гамма-аминомасляную кислоту, от нейронов, секретирующих глутамат.

Но возможно, что и ацетилхолин — член того же семейства медиаторов. Синаптические везикулы в холинергических и глутаматергических окончаниях очень сходны; известно, далее, что синтез ацетилхолина идет (по крайней мере, отчасти) через глутаминовую кислоту [225]. В этой связи интересны данные венгерских исследователей, которые нашли, что в митохондриях пресинаптических окончаний цикл Кребса видоизменен и направлен на продукцию глутамата [177]. Если бы оказалось, что такие митохондрии характерны для окончаний, секретирующих глутамат, ацетилхолин и гамма-аминомасляную кислоту, но не характерны, допустим, для катехоламиновых аксонных окончаний, это было бы сильным доводом в пользу сделанного сейчас предположения о родственных отношениях холинергических нейронов.

В идеале изучение истории нейронов должно прояснить как генеалогические отношения внутри каждого семейства, так и источники происхождения разных семейств нервных клеток. Такие знания в совокупности позволили бы построить естественную систему нейронов.

Вопросы, связанные с построением естественной системы животных тканей, исчерпывающе обсуждаются в книге Н. Г. Хлопина, много сделавшего для развития этих представлений [66]. Хотя сам Хлопин считал, что нервная ткань, в отличие от других животных тканей, однородна, развитые и аргументированные им теоретические положения приложимы к нервной ткани и должны найти применение при построении естественной системы нейронов. Такая система, несомненно, будет отличаться от любой из существующих классификаций нейронов.

Существующие классификации не учитывают естественных, реально действовавших в природе причин различий между нейронами, а берут за основу тот или иной произвольно взятый признак. Так, нередко нейроны классифицируют в зависимости от того, к какому животному они относятся («нейроны

человека», «нейроны рыб», «нейроны моллюсков»). В других случаях клетки делят по их месту в рефлекторной дуге, по их размерам, по числу и длине отростков и т.д. Общий недостаток искусственных систем в том, что они почти ничего не сообщают о нейроне, кроме названного признака. Зная про клетку, что это «нейрон моллюска», мы практически ничего больше не можем про нее сказать. Деление нейронов в зависимости от их медиаторов ближе всего к естественной системе, но в существующем сейчас виде и такое деление во многом искусственно. Так, серотонин произвольно объединяют с катехоламинами в группу «биогенных аминов»; в группу нейронов с аминокислотными медиаторами попадают, по-видимому, совершенно неродственные клетки; вместе с тем родственные нейроны могут оказываться в разных группах.

Преимущество естественной системы в том, что она дает исследователю априорное знание свойств клеток. Я уже приводил пример из недавней практики, когда нейрон с нужными свойствами был найден у аплизии благодаря тому, что авторы опирались на понимание клеточных гомологий (5.3.1). Естественная система широко открыла бы возможности такого рода.

7.3. Совершенствование механизмов передачи

Эволюция самих медиаторных веществ, рассмотренная в предыдущем разделе, представляет лишь одну сторону эволюции химических синапсов. Другая сторона — прогрессивные изменения химизма, не сопровождающиеся изменениями в строении медиатора.

Здесь уже не раз говорилось, что синапсы, работающие при посредстве одного и того же медиатора, могут проявлять совершенно разные функциональные свойства (6.3). Теперь нужно специально обратить внимание на то, что некоторые из этих свойств являются достижениями эволюции.

Так, например, долгие годы и даже десятилетия считалось, что присутствие ацетилхолинэстеразы в области синаптического контакта — это неперемненное свойство холинергических синапсов. Однако оказалось, что это свойство присуще далеко не всем холинергическим синапсам и достигается ими в процессе эволюции, причем в разных линиях эволюции многоклеточных функциональная задача инактивации синаптического ацетилхолина решается по-разному.

Если обратиться, например, к ганглиям гастропод, в которых имеются настоящие холинергические интернейроны и, следовательно, холинергические синапсы, то оказывается, что здесь зачастую еще не решена задача обеспечения холинергических контактов локальным ферментом, гидролизующим ацетилхолин. При попытке локализовать такую активность на срезах центральных ганглиев у трех видов легочных улиток мы получили следующие результаты. У наземной улитки *Caucasotachea* фермент выявлялся в нервных

стволах, отходящих от ганглиев, и в трактах, продолжающих эти стволы, т. е. не в синаптической области. У другой наземной улитки, *Helix lucorum*, фермент не выявлялся нигде и лишь при очень длительной инкубации небольшая активность отмечалась в нейропиле (ее, вероятно, наблюдали у близкого вида Керкут и соавторы при попытке выявить фермент на уровне электронного микроскопа [249]). Наконец, у прудовика *Lymnaea* активность обнаруживалась вокруг тел нейронов, в сателлитной глии, т. е. и на этот раз вне синаптической области [285]. В полном совпадении с этими наблюдениями находятся электрофизиологические данные о том, что ингибиторы холинэстеразы не вызывают у гастропод удлинения холинергических постсинаптических потенциалов [309]. Те и другие данные дают основание считать, что синаптическое действие медиаторного ацетилхолина прекращается в указанных синапсах гастропод не вследствие гидролиза ацетилхолина холинэстеразой, а по другой причине. Здесь мыслимы два примитивных механизма.

Во-первых, диффузия ацетилхолина во внеклеточное пространство. Известно, что у гастропод оболочка ганглиев не является барьером для макромолекул гемолимфы, омывающей ганглий. В гемолимфе же имеется значительная холинэстеразная активность [64]. Следовательно, медиатор, диффундирующий от области контакта, может быть инактивирован во внеклеточном пространстве. Достаточен ли этот механизм для эффективной синаптической передачи? Имеются расчеты, которые показывают, что в синаптическом контакте диаметром 2 мк и шириной щели 200 Å (а это близко к реальным размерам) благодаря диффузии количество ацетилхолина в щели должно уменьшаться вдвое каждые 0,15 мсек (см. ссылки в [317]). Такая скорость уменьшения концентрации ацетилхолина у рецепторов может обеспечить весьма быстрые постсинаптические потенциалы.

Имеется и другой механизм, впервые обнаруженный на сердце двусторчатого моллюска [57] и затем подробно исследованный на этом объекте С. Н. Нистратовой [40, 41]. В этом случае синаптическое действие ацетилхолина прекращается благодаря тому, что вслед за ацетилхолином в синаптической области появляется вещество, снижающее сродство мышечных холинорецепторов к ацетилхолину, благодаря чему постсинаптическая структура теряет чувствительность к медиатору. Результаты, полученные на сердце моллюска и других нейроэфektorных системах, послужили Т. М. Турпаеву основанием для развития представления о саморегуляции медиаторного процесса механизмом обратной связи [63].

В отличие от первого способа (диффузия), когда холинорецепторы после ухода ацетилхолина готовы к приему новой порции медиатора, при втором способе (выделение антагониста) прекращение синаптического действия ацетилхолина сопровождается изменением рецепторов, их десенситизацией. Какой из двух примитивных способов действует в ганглиях гастропод, где

нет еще механизма ферментативной инактивации ацетилхолина в синаптической щели? По-видимому, оба. Литературные данные и наш собственный опыт показывают, что в ганглиях моллюсков имеются холинореактивные структуры, реагирующие на ацетилхолин без десенситизации (как должно быть при простой диффузии) и с выраженной десенситизацией (как должно быть при инактивации рецепторов или при сочетании ее с диффузией). Нужно, однако, заметить, что в центральных холинергических синапсах моллюсков не обязательно должен действовать именно тот механизм десенситизации, который найден у моллюсков в сердце.

Итак, обеспечение холинергических синапсов ферментом, гидролизующим ацетилхолин, представляет собой относительно позднее приобретение. Так, среди моллюсков этим механизмом в полной мере, по-видимому, обеспечены головоногие, у которых в некоторых четко локализованных областях синаптического нейропиля выявляется высокая активность фермента, гидролизующего ацетилхолин. Здесь имеется одна крайне интересная деталь: в двух разных линиях эволюции головоногих — у октопод и декапод — для гидролиза ацетилхолина в синаптических структурах нервной системы используются разные ферменты — факт, на который я в свое время обратил внимание при гистохимическом исследовании и который нашел подтверждение при изучении природы этих ферментов (см. ссылки в [279]). Этот факт, возможно, указывает на то, что у общих предков двух групп головоногих холинергические синапсы были еще не обеспечены гидролизующим ферментом и что это усовершенствование в каждом из двух случаев было изобретено самостоятельно, вследствие чего и ферменты, привлеченные к выполнению этой функции, оказались разными.

Эволюция механизмов, посредством которых прекращается действие ацетилхолина, выброшенного нервным окончанием в синаптическую щель, — это только один из аспектов эволюции холинергических синапсов, и этот аспект был взят мной в качестве примера лишь потому, что здесь имеется собственный опыт работы. Другими авторами исследована и прослежена эволюция других аспектов передачи. Так, большой сравнительно-фармакологический материал позволил М. Я. Михельсону и его сотрудникам анализировать вопрос о молекулярной эволюции холинорецепторов [39]. Н. А. Вержбинская с сотрудниками пришли к интересным заключениям о разных способах прогрессивной интенсификации функции ацетилхолинэстеразы в эволюции нервных клеток у водных и наземных позвоночных [9]. Можно обсуждать вопросы об эволюции механизмов секреции ацетилхолина, об эволюционных причинах и следствиях появления диффузионных барьеров для ацетилхолина в синаптической щели и многие другие. Такие же многообразные проявления эволюции можно найти в синапсах, где действуют другие медиаторы.

7.4. Неравноценность медиаторов и отбор нейронов

В неоднородной нейронной популяции клетки с разными типами химизма вряд ли имеют одинаковые шансы на успех в эволюции. Это должно создавать предпосылки к процветанию одних типов медиаторного химизма и уменьшению числа, вплоть до полного исчезновения, клеток с относительно неудачным химизмом, т. е. к отбору нейронов.

Различие в шансах на успех, по-видимому, выявляется в ходе прогрессивной эволюции нервной системы по мере того, как всё более усложняются функциональные задачи, встающие перед нейроном и синапсом. Активный образ жизни — неперемное условие прогресса нервной системы — нуждается в синапсах, которые способны длительно и без искажения передавать сигналы с высокой частотой. Для этого от аксонной терминали требуется способность создавать запасы медиатора и быстро восстанавливать их, когда медиатор расходуется на производство синаптического эффекта. Одновременно медиатор должен обладать свойствами, позволяющими ему мгновенно исчезать из синаптической щели, лишь только он произвел свое действие. При столкновении с этими задачами сами собой обнаруживались различия в перспективности веществ, оказавшихся в роли медиаторов.

Другим испытанием для нейронов должно было стать увеличение размеров животных, которое также закономерно сопряжено с их прогрессивной эволюцией. Увеличение размеров тела животного сопровождалось увеличением протяженности отростков нервных клеток, что было связано с дополнительной нагрузкой на клеточные аппараты синтеза. Далее, потребность в повышении скорости проведения влекла за собой утолщение аксонов (механизм сальтаторного проведения — довольно позднее эволюционное приобретение, он представлен только у позвоночных), а утолщение аксонов в свою очередь требовало интенсификации белкового синтеза. Если принять во внимание, что нейроны — это клетки с особенно активным метаболизмом и напряженным белковым синтезом [5], то становится понятным, что такие дополнительные нагрузки легче переносились клетками, у которых синтез медиаторов требовал меньших энергетических и метаболических затрат.

По-видимому, в первую очередь должны были страдать нейроны с тяжелыми медиаторными молекулами, в частности нейроны, секретирующие пептиды. Известно, что у нейронов с низкомолекулярными медиаторами лишь небольшая доля медиатора доставляется в секреторные терминали из тела клетки, в основном же аксонное окончание само покрывает свои потребности в медиаторе путем местного синтеза или реутилизации медиаторных молекул, захватываемых терминалью из внеклеточной среды. Напротив, пептидные медиаторные молекулы преимущественно, если не целиком, производятся в околядерной области нейрона и затем транспортируются

по аксону к секреторным окончаниям. Клетке с такими свойствами гораздо труднее длительно поддерживать высокую активность, чем, допустим, симпатическому нейрону, аксонные окончания которого захватывают катехоламин из внеклеточной среды. С другой стороны, трудно обеспечить высокую лабильность передачи, осуществляемой тяжелыми пептидными молекулами, трудно освободить от этих молекул синаптическую щель и т. д.

Доступные сравнительные данные показывают, что, действительно, в ходе прогрессивной эволюции нервной системы уменьшается относительная доля пептидергических нейронов в смешанной нейронной популяции; другая эволюционная тенденция выражается в том, что секретируемые пептиды теряют медиаторную функцию, становясь нейрогормонами.

Так, у млекопитающих распространение пептидергических нейронов ограничено, по всей вероятности, подбугровой областью головного мозга, где такие нейроны функционируют преимущественно в качестве нейросекреторных клеток. У рыб в дополнение к этому имеется хорошо развитая система пептидергических нейронов в спинном мозге. Что касается гипоталамических пептидергических нейронов, то они у низших позвоночных нередко секретируют свое активное начало непосредственно на клетку-мишень, т. е. не выступают в роли нейросекреторных клеток.

У организмов, представляющих относительно низкие уровни нервной организации, пептидергические нейроны широко распространены, разнообразны и нередко осуществляют прямую иннервацию клеток-мишеней. Разобранные нами гастроподы являются хорошим, но далеко не единственным примером — разнообразные нейроэффektorные окончания пептидергической природы широко представлены и у насекомых [163, 270]. Любопытно, что у головоногих, ушедших далеко вперед по сравнению с другими моллюсками по числу нейронов и сложности нервных центров, в центральном нейропиле волокна с секреторными гранулами пептидергических типов занимают весьма скромное место по сравнению с тем, что известно для гастропод. Зато в мозге головоногих очень высока концентрация ацетилхолина и велико число волокон, идентифицируемых как холинергические (см. ссылки в [279]). Если у гастропод встречаются лишь единичные холинергические нейроны [169, 241, 241a], то у головоногих наблюдается мощный расцвет клеток этого типа. Нет сомнения, что этот расцвет связан с эволюционной перспективностью холинергических нейронов.

Очевидно, что не только в типе моллюсков, но и в других линиях эволюции многоклеточных животных холинергические нейроны демонстрируют свой прогрессивный характер, становясь одним из доминирующих типов. Для позвоночных мы не располагаем знаниями об эволюционных изменениях относительной численности холинергических нейронов, но зато сравнительной физиологией получены хорошие свидетельства их территориальной

экспансии: в ходе эволюции позвоночных холинергические нейроны распространили свои влияния на области, которые ранее не относились к сфере их иннервации. Это на ряде примеров убедительно показывает Дж. Бурнсток в своем обзоре, касающемся эволюции автономной нервной системы позвоночных. Экспансию здесь проявляют не только холинергические, но и адренергические нейроны: любопытно, что в разных классах позвоночных независимо наблюдается выселение адренергических нейронов в висцеральные органы с образованием новых, ранее отсутствовавших ганглиев [104].

В отличие от периферической нервной системы, в ЦНС позвоночных наблюдается не экспансия моноаминергических нейронов, а противоположный процесс: катехоламиновые нейроны исчезают в процессе эволюции из спинного мозга, уменьшается представительство и область распространения серотонинергических нервных клеток, полностью исключаются нейроны хромаффинного типа, хорошо представленные в головном мозге круглоротых и имеющиеся еще у некоторых других низших позвоночных [88]. Молодые формации мозга — такие, как кора большого мозга и кора мозжечка, возникают благодаря мощной пролиферации нервных клеток, относящихся к какому-то иному и, возможно, немногочисленному химическому типу. Очевидно, что далеко не все типы медиаторного химизма, представленные в древних, стволовых отделах мозга, используются при формировании нейронных популяций молодых его отделов. Было бы интересно попытаться понять, какими конкретно преимуществами располагают нейроны, получившие прописку в новых формациях и ставшие благодаря этому одними из самых многочисленных и важных в организме, — в частности, клетки, секретирующие гамма-аминомасляную и, как думают многие, глутаминовую кислоту.

7.5. Вопросы, встающие на очередь

Кажется, считается общим правилом, что попытка дать ответ на какой-то вопрос оборачивается в науке постановкой новых вопросов. В нашем случае это определено так, и гипотеза полигенеза, объясняя разнокачественность наших нейронов консервативностью их химизма, с неизбежностью вынуждает задаться вопросом о причине исходных различий химизма у нейронов, относящихся к разным (по происхождению) клеточным линиям.

Думаю, что этот вопрос обсуждать еще рано, и ограничусь небольшими замечаниями.

С одной стороны, кажется, что функцию передачи сигнала от клетки к клетке способно в принципе выполнять любое вещество. Здесь нет фатальной зависимости от строения молекулы — той зависимости, вследствие которой, например, мышечные клетки, имеющие разное происхождение, конвергентно приходят к одинаковой химической основе своей сократительной

функции. У нервных клеток разного происхождения шансы на совпадение специфического химизма, казалось бы, незначительны: каждая клетка имеет бесчисленное множество разных метаболитов, и каждый из них имеет шансы стать сигнальной молекулой, передающей информацию от данной клетки к другой. И в самом деле, среди веществ, передающих такую информацию, т.е. среди медиаторов и гормонов, мы находим представителей самых разных классов химических соединений — от нуклеотидов до стероидов, от одиночных аминокислот до крупных полипептидов.

Но, может быть, такое рассуждение не совсем верно. Х.С. Коштоянцем уже давно высказывалась мысль, что медиаторами становились те вещества, которые и до возникновения нервной системы выполняли регуляторные функции: самый акт синаптической передачи Коштоянц понимал как процесс, при котором медиатор — продукт метаболизма нервной клетки — активно вмешивается в функциональный метаболизм иннервированной клетки [31, 33]. Эта «энзимохимическая гипотеза», заслоненная в течение четверти века фактами, которые, как казалось, ограничивают синаптическое действие медиатора поверхностью клеточной мембраны, сейчас вновь становится актуальной в связи с обнаружением явлений, когда синаптический передатчик безусловно действует не с поверхности, а «по Коштоянцу».

Если всё это так, то на роль медиаторов могли претендовать не все многочисленные метаболиты, а лишь те относительно немногие, которые занимали ключевые позиции в регуляции внутриклеточного обмена. Напомню, что в свое время именно с этих позиций Г.А. Бузников и Б.Н. Манухин рассматривали смену функций медиаторных веществ в онтогенезе: от регуляции дробления к функции локального гормона и затем от нее к функции синаптического передатчика (см. [6]).

Здесь нелишне сослаться также на обоснованную экспериментальными данными мысль Н.Н. Дёмина, что эффекты медиаторных веществ на поверхностную клеточную мембрану есть, может быть, лишь частный случай их мембранных эффектов [17].

Сокращение списка веществ, потенциально годящихся на роль медиатора, может стать источником такой ситуации, когда у независимо появившихся нервных клеток медиатор будет одним и тем же. Насколько реальны такие ситуации, сейчас невозможно сказать, но нужно всё же иметь эту возможность в виду.

С такой же неизбежностью встает на очередь вопрос о природе рецепторной специфичности.

На наших скелетных мышцах эффект ацетилхолина блокируется кура-ре, на сердце — атропином. Но что за этими различиями стоит? Оттого ли различны постсинаптические холинорецепторы, что различны синаптические функции ацетилхолина (пусковое возбуждающее действие в одном слу-

чае, модуляция автоматизма — в другом)? Или дело в разном происхождении мышц (ектодермальное в одном случае, целомическое — в другом)? Или здесь важна какая-то третья причина?

Не возьмусь отвечать и на этот вопрос, мало еще фактов, но на некоторые биологические реальности хочу обратить внимание.

Интересный вывод можно извлечь из сравнительно-физиологических данных об изменениях ионной проницаемости клеточной мембраны при взаимодействии медиатора с рецептором. Эти данные весьма однозначно показывают, что у высших организмов ионные эффекты медиаторов не более специфичны, чем у примитивных. Пока дело касается ионных каналов, эффект медиаторного вещества в равной степени избирателен — взята ли исследуемая мишень от организма с высокоразвитым мозгом или от очень простого многоклеточного. Фактическая сторона детально рассматривается Г. Гершенфельдом [166].

Фактом является и древность некоторых, во всяком случае специфических, воспринимающих субстанций. Известна группа алкалоидов, специфически блокирующих реакцию между медиатором и рецептором в синапсах млекопитающих. Те же алкалоиды блокируют чувствительность к соответствующим медиаторным веществам на клетках беспозвоночных: действие гамма-аминомасляной кислоты снимается пикротоксином, глицина — стрихнином, ацетилхолина — атропином в одних случаях, тубокурарином — в каких-то других; при этом, кажется, вовсе не обязательно, чтобы у клеток, располагающих такими рецепторами, они участвовали в синаптических функциях.

Приходит на ум пример с другим алкалоидом — колхицином, который оказывает на нейроны весьма специфическое действие, блокируя транспорт веществ по аксону. Никто не питает иллюзий относительно нейротропности колхицина: колхицин взаимодействует с тубулином, а обеспечение тубулином аксонного транспорта есть не более как частный случай внутриклеточных функций, выполняемых построенными из этого белка микротрубочками.

Не вправе ли мы думать, что точно так же и макромолекулы, реагирующие с тубокурарином, стрихнином, бикукуллином и т.д., не появились в процессе эволюционного совершенствования синаптической передачи, а существовали до возникновения нервной системы, выполняя какие-то неизвестные нам клеточные функции?

Несомненный и важный факт заключается, наконец, в том, что клетка может располагать и, как правило, располагает несколькими специфическими рецепторами к разным медиаторным веществам, а нередко и несколькими рецепторами к одному медиатору, которые порой размещаются в разных участках поверхностной мембраны. Единичный характер медиаторного химизма проявляется у нервных клеток только в секреторном плане, рецепции это не касается.

Спекуляции о происхождении постсинаптических рецепторов и их молекулярной эволюции должны исходить из этой реальности.

В связи со сказанным хотелось бы напомнить мысль А. Г. Гинецинского, что у скелетной мышцы позвоночных в процессе эволюции имело место «уточнение хеморецепции» путем сужения фармакологического спектра веществ, способных вызывать в мышце акт возбуждения. «Примитивная соматическая мышца, — писал Гинецинский, — не обладает строго избирательной реактивностью к специализированным химическим раздражителям. Она поливалентна и отвечает стереотипным сокращением на многие биологически активные вещества» [14: 5–6]. В принципе, здесь мыслимы два возможных механизма «уточнения хеморецепции», и без специального исследования нельзя сказать, какова же примитивная ситуация: поливалентна ли единичная рецепторная субстанция, которая затем специализируется, претерпевая молекулярную эволюцию, или имеется исходная множественность рецепторных субстанций, часть которых затем утрачивается. Это вопрос, которым активно занимаются сравнительные фармакологи, и мы вскоре должны получить на него четкий ответ.

В любом случае ясно, что вопрос о природе и эволюции рецепторной специфичности должен решаться самостоятельно, и решение вопроса о природе медиаторной специфичности нервных клеток мало чем может здесь помочь.

7.6. Заключение

В этой последней главе были рассмотрены некоторые следствия, вытекающие из представления о множественном происхождении нейронов и о консерватизме их медиаторного химизма, — а именно следствия, важные для лучшего понимания эволюции нервной системы. Было подчеркнуто, что о медиаторном консерватизме говорится только в том смысле, что в процессе эволюции нейроны наследуют предковый тип химизма независимо от той специализации, которую они приобретают при функциональной дифференциации. В пределах унаследованного типа медиаторный химизм, несомненно, подвержен эволюционным изменениям.

Можно выделить три группы явлений, выражающих эволюционные изменения: 1) появление семейств медиаторов, каждое из которых имеет свой исходный предковый тип химизма; 2) совершенствование механизмов передачи, по-своему выраженное для каждого из медиаторов; и 3) отбор нейронов, т.е. элиминация одних химических типов нейронов и расцвет других. Вероятно, будут названы и другие проявления эволюционных изменений, касающихся химических синапсов. Существенно важно при анализе эволюционных закономерностей придерживаться правильной методологии — считать сравнимыми гомологичные системы нейронов и нервных окончаний.

8. Общее заключение

Среди всего, что есть в природе и изучается наукой, мозг человека был и долго еще будет самым интригующим объектом. Наверняка в этой области появятся новые подходы, как некогда возник кибернетический; однако эволюционные биологические подходы останутся главными — просто потому, что своим появлением в природе наш мозг обязан биологической эволюции.

Путь, приведший к рождению мозга, не был строго предопределен; на разных его этапах имелись возможности выбора направлений развития, и реализация этих возможностей привела к тому, что в природе, помимо мозга человека, существует мозг пчелы или, скажем, осьминога. В каких-то важных отношениях, однако, выбор был невелик и возможности эволюции ограничивались свойствами исходного материала и тем, что этот материал мог меняться только в сфере действия биологических законов развития.

В этой книге говорилось о фактах, позволяющих думать, что химическое разнообразие синаптических механизмов, представленных в нашем мозге, обусловлено не какой-то его высшей сложностью, а условиями возникновения нервной системы у примитивных многоклеточных животных. Такой вывод только на первый взгляд может показаться странным. На самом деле ситуация вполне банальна, и для теоретической биологии давно уже не секрет, что способ организации высокоразвитых биологических систем находится в теснейшей зависимости от их далекого и примитивного прошлого. «Структура высокоспециализированного органа включает в себе всю историю его развития», — писал по этому поводу Л. А. Орбели [42].

Взгляд на нервную систему как на систему разнородных нейронов — систему, в которой каждая из составляющих ее клеточных линий обладает собственным функциональным химизмом, но все вместе взаимодействуют в обеспечении единой нервной функции, — быть может, окажется полезным для понимания не только множественности медиаторных механизмов, но и других сторон работы мозга.

Из списка литературы

- [2а] Анохин П. К., Орлов И. В., Осиповский С. А. Изучение химической чувствительности и реакций на синаптическую стимуляцию нейронов *Lymnaea stagnalis* // Нейрофизиология. 1973. Т. 5. С. 510–518.
- [3] Беклемишев В. Н. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Т. 2. Органология. М.: Наука, 1964.
- [4] Боровягин В. Л., Сахаров Д. А. Ультраструктура гигантских нейронов тритонии (атлас). М.: Наука, 1968.
- [5] Бродский В. Я. Трофика клетки. М.: Наука, 1966.
- [6] Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М.: Наука, 1967.

- [7] Вагнер Н. П. Беспозвоночные Белого моря. Т. I. СПб., 1885.
- [8] Вепринцев Б. Н., Крацис И. В., Сахаров Д. А. Нервные клетки голожаберного моллюска *Tritonia diomedea* Bergh // Биофизика. 1964. Т. 9. С. 327–335.
- [9] Вержбинская И. А. 1964. Некоторые черты функциональной эволюции ферментных систем клеточного обмена нервной ткани позвоночных // Эволюция функций М.: Наука, 1964. С. 219–228.
- [12] Герасимов В. Д., Холодова Ю. Д. Действие аминокислот на электрическую активность нейронов моллюсков *Helix pomatia* // Журн. эвол. биох. физиол. 1971. Т. 7. С. 156–161.
- [13] Гиляров М. С. Современные представления о гомологии // Успехи совр. биол. 1964. Т. 57. С. 300–316.
- [14] Гинецинский А. Г. Об эволюции функций и функциональной эволюции. М.: Изд-во АН СССР, 1961.
- [17] Дёмин Н. Н. Некоторые пути влияния ацетилхолина на свойства мембранных структур нервной ткани // Физиологическая роль медиаторов. Казань, 1972. С. 82.
- [18] Заварзин А. А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. М.: Медгиз, 1941.
- [19] Иванов А. В. Класс брюхоногих моллюсков (*Gastropoda*) // Руководство по зоологии. Т. 2. М.: Биомедгиз, 1940. С. 323–455.
- [23] Коробцов Г. Н., Сахаров Д. А. Роль ионной среды в реализации нервных и гормональных влияний на биения ресничек у личинок моллюсков // Журн. эвол. биох. физиол. 1971. Т. 7. С. 238–240.
- [31] Коштянец Х. С. Энзимохимическая гипотеза возбуждения // Физиол. журн. СССР. 1950. Т. 36. С. 92–96.
- [33] Коштянец Х. С. Проблемы энзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. М.: Изд-во АН СССР, 1963.
- [37] Манохина М. С., Кузьмина Л. В. Распределение биогенных моноаминов в центральной нервной системе тихоокеанского голожаберного моллюска *Tritonia sp* // Журн. эвол. биох. физиол. 1971. Т. 7. С. 357–361.
- [38] Митрополитанская Р. Л. О содержании ацетилхолина и холинэстеразы у простейших, губок и кишечноротовых животных // Докл. АН СССР. 1941. Т. 31. С. 717–718.
- [39] Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л.: Наука, 1970.
- [40] Нистратова С. Я. Возможный механизм ускользания сердца беззубки из-под действия ацетилхолина // Физиол. журн. СССР. 1965. Т. 5. С. 1012–1016.
- [41] Нистратова С. Н., Турпаев Т. М. Механизм инактивации холинорецепторов при действии ацетилхолина на сердце беззубки // Журн. эвол. биох. физиол. 1965. Т. 1. С. 158–165.
- [42] Орбели Л. А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии // Эволюция функций нервной системы. Л.: Медгиз, 1958. С. 7–17.
- [47] Плотникова С. И., Говырин В. А. Распределение нервных элементов, содержащих катехоламины, у некоторых представителей кишечноротовых и первичноротых // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1966. Т. 50. С. 79–87.
- [48] Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция. Л.: Наука, 1971.
- [49] Сахаров Д. А. Об автоматизме pedalных ганглиев у крылоногого моллюска *Clione limacina* L. // Научн. докл. высш. школы (биол. науки). 1960. Т. 3. С. 60–62.

- [50] Сахаров Д.А. Гигантские нервные клетки у голожаберных моллюсков *Aeolidia papillosa* и *Dendronotus frondosus* // Журн. общ. биол. 1962. Т. 23. С. 308–311.
- [52] Сахаров Д.А. Некоторые вопросы нейробиологии брюхоногих. Тезисы докладов 5 Совещания по эвол. физиологии. Л.: Наука, 1968. С. 225.
- [53] Сахаров Д.А. Гомология отдельных нервных клеток и способы их идентификации в ганглиях брюхоногих // Моллюски и их роль в экосистемах. Л.: Наука, 1968. С. 8.
- [54] Сахаров Д.А. Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биол. 1970. Т. 31. С. 449–457.
- [57] Сахаров Д.А., Нистратова С.Н. Особенности холинергической реакции в сердце беззубки // Физиол. журн. СССР. 1963. Т. 49. С. 1475–1481.
- [63] Турнаев Т.М. Регуляция медиаторного процесса биохимическим механизмом обратной связи // Биохимия и функция нервной системы. Л.: Наука, 1967. С. 234–243.
- [64] Турнаев Т.М., Нистратова С.Н., Сахаров Д.А. Эволюция холинергической регуляции сердечной деятельности у моллюсков // Журн. общ. биол. 1967. Т. 28. С. 618–626.
- [66] Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.: Изд-во АН СССР, 1946.
- [67] Чипенс Г.И., Пансевич О.С. Анализ сигнатур нейрогипофизарных гормонов // Химия и биология пептидов. Рига: Зинатне, 1971. С. 66–112.
- [69] Шуба М.Ф. Механизм возбуждающего и тормозящего действия катехоламинов на гладкомышечные клетки // Физиологическая роль медиаторов. Казань, 1972. С. 255–256.
- [71] Экклс Дж. Тормозные пути центральной нервной системы. М.: Мир, 1971.
- [78] Andrew A. The origin on intramural ganglia // J. Anat. 1971. Vol. 108. P. 169–184.
- [79] Andrews E. B. The fine structure of the nervous system of *Bithynia tentaculata* (Prosobranchia) in relation to possible neurosecretory activity // Veliger. 1971. Vol. 14. P. 13–22.
- [82] Arvanitaki A., Chalazonitis N. Electrical properties and temporal organization in oscillatory neurons (*Aplysia*) // Neurobiology of invertebrates. Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 169–199.
- [83] Ascher P. Inhibitory and excitatory effects of dopamine on *Aplysia* neurones // J. Physiol. 1972. Vol. 225. P. 173–209.
- [84] Axelsson J. Catecholamine functions. Annual Rev. Physiol. 1971. Vol. 33. P. 1–30.
- [86] Barker D. L., Herbert E., Hildebrand J. G., Kravitz E. A. Acetylcholine and lobster sensory neurones // J. Physiol. 1972. Vol. 225. P. 205–229.
- [88] Baumgarten H. G. Biogenic monoamines in the cyclostome and lower vertebrate brain // Progr. Histochem. Cytochem. 1972. Vol. 4. No. 1.
- [89] Bennett J., Bueding E. Localization of biogenic amines in *Schistosoma mansoni* // Compar. Biochem. Physiol. 1971. Vol. 39A. P. 859–867.
- [92] Berry M. S., Cottrell G. A. Dopamine: excitatory and inhibitory transmission from a giant dopamine neurone // Nature New Biol. 1973. No. 242. P. 250–253.
- [96] Blankenship J. E., Wachtel H., Kandel E. R. Ionic mechanisms of excitatory, inhibitory, and dual synaptic actions mediated by an identified interneuron in abdominal ganglion of *Aplysia* // J. Neurophysiol. 1971. Vol. 34. P. 76–92.
- [102] Bullock T. H., Horridge G. A. Structure and function in the nervous systems of invertebrates. San Francisco: Freeman, 1965.
- [103] Burn J. H., Rand M. J. Acetylcholine in adrenergic transmission // Annual Rev. Pharmacol. 1965. Vol. 5. P. 163–182.

- [104] *Burnstock G.* Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovisceral systems in vertebrates // *Pharmacol. Revs.* 1969. Vol. 21. P. 247–324.
- [109] *Campbell C. B. G., Hodos W.* The concept of homology and the evolution of the nervous system // *Brain Behaviour. Evolut.* 1970. Vol. 3. P. 353–367.
- [115] *Chalazonitis N.* Synaptic properties of oscillatory neurones (*Aplysia* and *Helix*) // *Neurobiology of invertebrates.* Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 201–226.
- [121] *Cobb J. L. S.* The distribution of monoamines in the nervous system of echinoderms // *Compar. Biochem. Physiol.* 1969. Vol. 28. P. 967–971.
- [124] *Coggeshall R. E.* A possible sensory-motor neuron in *Aplysia californica* // *Tissue and Cell.* 1971. Vol. 3. P. 637–648.
- [128] *Consolo S., Garattini S., Ladinski H., Theonen H.* Effect of chemical sympathectomy on the content of acetylcholine, choline and choline acetyltransferase activity in the cat spleen and iris // *J. Physiol.* 1972. Vol. 220. P. 639–646.
- [129] *Corrodi H., Jonsson G.* The formaldehyde fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic monoamines // *J. Histochem. Cytochem.* 1967. Vol. 15. P. 65–78.
- [131] *Cottrell G. A., Macon J. B.* Synaptic connections of two symmetrically placed giant serotonin-containing neurones // *J. Physiol.* 1974. Vol. 236. P. 435–464.
- [132] *Cottrell G. A., Laverack M. S.* Invertebrate pharmacology // *Annual Rev. Pharmacol.* 1968. Vol. 8. P. 273–298.
- [136] *Cottrell G. A., Pentreath V. W.* Localization of catecholamines in the nervous system of a starfish, *Asterias rubens*, and of a brittlestar, *Ophiothrix fragilis* // *Compar. Gen. Pharmacol.* 1970. Vol. 1. P. 73–81.
- [140] *Dahl E., Falck B., Mecklenburg C. von, Myhrberg H.* An adrenergic nervous system in sea anemones // *Quart. J. Microsc. Sci.* 1963. Vol. 104. P. 531–534.
- [144] *Dorsett D. A.* Giant neurons and axon pathways in the brain of *Tritonia* // *J. Exper. Biol.* 1967. Vol. 46. P. 137–151.
- [148] *Ehinger B., Falck B., Persson H., Rosengren A.-M., Sporrang B.* Acetylcholine in adrenergic terminals of the cat iris // *J. Physiol.* 1970. Vol. 209. P. 557–565.
- [149] *Ehinger B., Myhrberg H. E.* Neuronal localization of dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine in the central and peripheral nervous system of *Lumbricus terrestris* (L.) // *Histochemie.* 1971. Vol. 28. P. 265–275.
- [152] *Faber D. S., Klee M. R.* Membrane characteristics of bursting pacemaker neurones in *Aplysia* // *Nature New Biol.* 1972. Vol. 240. P. 29–31.
- [153] *Fischer H.* Vergleichende Pharmacologie von Ubertragersubstanzen in tiersystematischer Darstellung. Berlin: Springer, 1971.
- [154] *Fischer H.* Animal evolution in the field of synaptic substances // *Naturwissenschaften.* 1972. Vol. 59. P. 425–435.
- [155] *Florey E.* Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom // *Fed. Proc.* 1967. Vol. 26. P. 1164–1178.
- [157] *Florey E.* Acetylcholine as sensory transmitter in Crustacea. New evidence from experiments demonstrating release of ACh during sensory stimulation // *J. Compar. Physiol.* 1973. Vol. 83. P. 1–16.
- [160] *Frazier W. T., Kupfermann I., Coggeshall R. E., Kandel E. R., Waziri R.* Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia californica* // *J. Neurophysiol.* 1967. Vol. 30. P. 1288–1351.

- [162] *Gainer H.* Micro-disc electrophoresis in sodium dodecyl sulfate: An application to the study of protein synthesis in individual, identified neurons // *Analyt. Biochem.* 1971. Vol. 44. P. 589–605.
- [162a] *Gainer H.* Patterns of protein synthesis in individual, identified molluscan neurons // *Brain Res.* 1972. Vol. 39. P. 369–385.
- [162b] *Gainer H.* Electrophysiological behaviour of an endogenously active neurosecretory cell // *Brain Res.* 1972. Vol. 39. P. 403–418.
- [163] *Gersch M.* General aspects of neuroendocrinology in insects // *Proc. XIII Internat. Congr. Entomology.* Vol. 1. Leningrad: Nauka, 1971. P. 87–92.
- [165] *Gerschenfeld H. M.* Serotonin: Two different inhibitory actions on snail neurons // *Science.* 1971. Vol. 171. P. 1252–1253.
- [166] *Gerschenfeld H. M.* Chemical transmission in invertebrate central nervous systems and neuromuscular junctions // *Physiol. Revs.* 1973. Vol. 53.
- [167] *Gerschenfeld H. M., Lasansky A.* Action of glutamic acid and other naturally occurring amino-acids on snail central neurons // *Internat. J. Neuropharmacol.* 1964. Vol. 3. P. 301–314.
- [168] *Gerschenfeld H. M., Stefani E.* An electrophysiological study of 5-hydroxytryptamine receptors of neurones in the molluscan nervous system // *J. Physiol.* 1966. Vol. 185. P. 684–700.
- [169] *Giller E., Jr, Schwartz J. H.* Choline acetyltransferase in identified neurons of abdominal ganglion of *Aplysia californica* // *J. Neurophysiol.* 1971. Vol. 34. P. 93–107.
- [177] *Hayos F., Kerpel-Fronius S.* Comparative electron cytochemical studies of presynaptic and other neuronal mitochondria // *Brain Res.* 1973. Vol. 62. P. 425–429.
- [178] *Hehn G. von.* Über den Feinbau des hyponeuralen Nervensystems des Seesterner (*Asterias rubens* L.) // *Z. Zellforsch.* 1970. Vol. 105. S. 137–154.
- [185] *Holland N. D.* The fine structure of the axial organ of the feather star *Nemaster rubiginosa* (Echinodermata: Crinoidea) // *Tissue and Cell.* 1970. Vol. 2. P. 625–636.
- [187] *Horridge G. A.* The origin of the nervous system // *The structure and function of the nervous tissue.* Vol. 1. N. Y., Acad. Press 1971. P. 1–31.
- [188] *Horridge G. A.* Interneurons. London: Freeman, 1968.
- [192] *Hughes G. M.* The left and right giant neurons (LGC and RGC) of *Aplysia* // *Neurobiology of invertebrates.* Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 423–441.
- [193] *Jordan L. M., Frederickson R. C. A., Phillis J. W., Lake N.* Microelectrophoresis of 5-hydroxytryptamine: A classification of its action on cerebral cortical neurones // *Brain Res.* 1972. Vol. 40. P. 552–558.
- [195] *Jaeger C. P., Jaeger E. C., Welsh J. H.* Localization of monoamine containing neurones in the nervous system of *Strophocheilus oblongus* (Gastropoda) // *Z. Zellforsch.* 1971. Vol. 112. P. 54–68.
- [196] *Jahan-Parwar B., Smith M., Baumgarten R. von.* Activation of neurosecretory cells in *Aplysia* by osphradial stimulation // *Amer. J. Physiol.* 1969. Vol. 216. P. 1246–1257.
- [198] *Jenkin P. M.* Animal hormones. Part II: Control of growth and metamorphosis. Oxford: Pergamon Press, 1970.
- [203] *Kandel E. R., Frazier W. T., Coggeshall R. E.* Opposite synaptic actions mediated by different branches of an identifiable interneuron, in *Aplysia* // *Science.* 1967. Vol. 155. P. 346–349.
- [204] *Kandel E. R., Tauc L.* Input organization of two symmetrical giant cells in the snail brain // *J. Physiol.* 1966. Vol. 183. P. 269–286.
- [206] *Kater S. B., Kaneko C. R. S.* An endogenously bursting neuron in the gastropod mollusc, *Helisoma trivolvis* // *J. Compar. Physiol.* 1972. Vol. 79. P. 1–14.

- [209] Kerkut G. A. Catecholamines in invertebrates // Brit. Med. Bull. 1973. Vol. 29. P. 100–104.
- [210] Kerkut G. A., French M. C., Walker R. J. The location of axonal pathways of identifiable neurones of *Helix aspersa* using the dye Procion Yellow M-4R // Compar. Biochem. Physiol. 1970. Vol. 32. P. 681–690.
- [211] Kerkut G. A., Horn N., Walker R. J. Long-lasting synaptic inhibition and its transmitter in the snail *Helix aspersa* // Compar. Biochem. Physiol. 1969. Vol. 30. P. 1061–1074.
- [212] Kerkut G. A., Ralph K., Walker R. J., Woodruff G., Woods R. Excitation in the molluscan central nervous system // Excitatory synaptic mechanisms. Oslo: Univ. Press, 1970. P. 105–117.
- [213] Kerkut G. A., Sedden C. B., Walker R. J. Uptake of DOPA and 5-hydroxytryptophan by monoamine-forming neurones in the brain of *Helix aspersa* // Compar. Biochem. Physiol. 1967. Vol. 23. P. 159–162.
- [214] Kerkut G. A., Walker R. J. The specific chemical sensitivity of *Helix* nerve cells // Compar. Biochem. Physiol. 1962. Vol. 7. P. 277–288.
- [215] Kerkut G. A., York B. The oxygen sensitivity of the electrogenic sodium pump in snail neurones // Compar. Biochem. Physiol. 1969. Vol. 28. P. 1125–1134.
- [219] Klemm N., Bjorklund A. Identification of dopamine and noradrenaline in nervous structures of the insect brain // Brain Res. 1971. Vol. 26. P. 459–464.
- [224] Krnjevic K. Conductance changes produced by neurotransmitters // 3rd Internat. Meeting Internat. Soc. Neurochemistry. Budapest: Akad. Kiadó, 1971. P. 164 (an abstract).
- [225] Kumar S. Glutamic acid as a precursor of ACh synthesis in rat brain *in vivo* // Brain Res. 1971. Vol. 33. P. 578–581.
- [229] Leclerc M., Delavault R. Présence de fibres nerveuses dans la paracoelomique chez *Asterina gibbosa* Pennant (Echinoderme, Astéride) // C. R. Acad. Sci. Paris, 1971. Vol. 272. P. 3311–3313.
- [230] Lemche H. The anatomy and histology of *Cylichna* (Gastropoda, Tectibranchia) // Spolia Zool. Mus. Hanniensis. 1956. Vol. 16. P. 1–278.
- [231] Lentz T. L. Primitive nervous systems. New Haven: Yale Univ. Press, 1968.
- [237a] Manaranche R., L'Hermite P. Étude des amines biogènes de *Glycera convoluta* K. (Annelide Polychète) // Z. Zellforsch. 1973. Vol. 137. P. 21–36.
- [238] Marsden C., Kerkut G. A. The occurrence of monoamines in *Planorbis corneus*: A fluorescence microscopic and microspectrometric study // Compar. Gen. Pharmacol. 1970. Vol. 1. P. 101–116.
- [239] Mayeri E., Kupfermann I., Koester J., Kandel E. R. Neural coordination of heart rate and gill contraction in *Aplysia* // Amer. Zool. 1971. Vol. 11. P. 667 (an abstract).
- [241] McCaman R. E., Dewhurst S. A. Choline acetyltransferase in individual neurons of *Aplysia californica* // J. Neurochem. 1970. Vol. 17. P. 1421–1426.
- [241a] McCaman R. E., Weinreich D., Borys H. Endogenous levels of acetylcholine and choline in individual neurons of *Aplysia* // J. Neurochem. 1973. Vol. 21. P. 473–476.
- [243] Michelson M. J. Chairman's conclusions // Proc. 4th Internat. Congr. Pharmacol. Vol. 5. Basel: Schwabe, 1969. P. 128–130.
- [247] Murdoch L. L. Catecholamines in arthropods: A review // Compar. Gen. Pharmacol. 1971. Vol. 2. P. 254–274.
- [249] Newman G., Kerkut G. A., Walker R. J. The structure of the brain of *Helix aspersa*. Electron microscope localization of cholinesterase and amines // Sympos. Zool. Soc. London, 1968. Vol. 22. P. 1–18.

- [252] Nisbet R. H., Plummer J. M. Functional correlates of fine structure in the heart of Achatinidae // *Experientia*, Suppl. 1969. Vol. 15. P. 47–68.
- [255] Oomura Y., Ooyama H., Sawada M., Tanigawa T. Effects of strychnine on glycine depolarization in an *Onchidium* neuron // *J. Physiol. Soc. Japan*. 1972. Vol. 34. P. 536.
- [256] Ooyama H., Oomura Y., Sawada M. Ionic mechanism of the hyperpolarization of an *Onchidium* neurone induced by glutamate // *Proc. 23rd Congr. Internat. Physiol. Sci. Tokyo*. 1965. Abstr. 33.
- [262] Osborne N. N., Cottrell G. A. Distribution of biogenic amines in the slug, *Limax maximus* // *Z. Zellforsch.* 1971. Vol. 112. P. 15–30.
- [263] Osborne N. N., Cottrell G. A. Amine and amino acid microanalysis of two identified snail neurons with known characteristics // *Experientia*. 1972. Vol. 28. P. 656–658.
- [264] Paupardin-Tritsch D., Gerschenfeld H. M. Transmitter role of serotonin in identified synapses in *Aplysia* nervous system // *Brain Res.* 1973. Vol. 58. P. 529–534.
- [264a] Paupardin-Tritsch D., Gerschenfeld H. M. Neuronal responses to 5-hydroxytryptamine resulting from membrane permeability decreases // *Nature New Biol.* 1973. Vol. 244. P. 171–173.
- [265] Pentreath V. W., Cottrell G. A. «Giant» neurons and neurosecretion in the hyponeural tissue of *Ophiothrix fragilis* Abildgaard // *J. Exper. Marine Biol. Ecol.* 1971. Vol. 6. P. 249–264.
- [266a] Pentreath V. W., Osborne N. N., Cottrell G. A. Anatomy of giant serotonin-containing neurons in the cerebral ganglia of *Helix pomatia* and *Limax maximus* // *Z. Zellforsch.* 1973. Vol. 143. P. 1–20.
- [267] Peteya D. J. A light and electron microscope study of the nervous system of *Ceriartheopsis americanus* (Cnidaria, Ceriantharia) // *Z. Zellforsch.* 1973. Vol. 141. P. 301–317.
- [270] Pitman R. M. Transmitter substances in insects. A review // *Compar. Gen. Pharmacol.* 1971. Vol. 2. P. 347–371.
- [271] Plotnikova S. I. The structure of the sympathetic nervous system of insects // *Neurobiology of invertebrates*. Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 59–68.
- [273] Pscheidt G. R. Biochemical correlates with phyletic division of the nervous system // *J. Theor. Biol.* 1963. Vol. 5. P. 50–65.
- [275a] Rogers D. C. Fine structure of smooth muscle and neuromuscular junctions in the foot of *Helix aspersa* // *Z. Zellforsch.* 1969. Vol. 99. P. 315–335.
- [279] Sakharov D. A. Cellular aspects of invertebrate neuropharmacology // *Annual Rev. Pharmacol.* 1970. Vol. 10. P. 335–352.
- [281] Sakharov D. A. Evolutionary aspects of transmitter heterogeneity // *J. Neural Transmission*. 1974. Suppl. 11. P. 43–59.
- [283] Sakharov D. A., Salánki J. Physiological and pharmacological identification of neurons in the central nervous system of *Helix pomatia* L // *Acta physiol. Hung.* 1969. Vol. 35. P. 19–30.
- [284] Sakharov D. A., Salánki J. Study of neurosecretory cells of *Helix pomatia* by intracellular dye injection // *Experientia*. 1971. Vol. 27. P. 655–656.
- [285] Sakharov D. A., Turpajev T. M. Evolution of cholinergic transmission // *Neurobiology of invertebrates*. Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 305–314.
- [286] Sakharov D. A., Zs.-Nagy I. Localization of biogenic monoamines in cerebral ganglia of *Lymnaea stagnalis* // *Acta biol. Hung.* 1968. Vol. 19. P. 145–157.
- [287] Sakharova A. V., Sakharov D. A. Visualization of intraneuronal monoamines by treatment with formalin solutions // *Progr. Brain Res.* 1971. Vol. 34. P. 11–26.

- [288] *Salánki J.* Studies on the effect of iontophoretically applied l-glutamate on the giant nerve cells of gastropode (*Helix* and *Limnaea*) // *Annal Biol. Tihany*. 1968. Vol. 35. P. 75–81.
- [292] *Sedden C. B., Walker R. J., Kerkut G. A.* The localization of dopamine and 5-hydroxytryptamine in neurones of *Helix aspersa* // *Sympos. Zool. Soc. London*. 1968. Vol. 22. P. 19–32.
- [298] *S.-Rózsa K., Perényi L.* Chemical identification of the excitatory substance released in *Helix* heart during stimulation of the extracardial nerve // *Compar. Biochem. Physiol.* 1966. Vol. 19. P. 105–113.
- [300] *Stroch V.* Biogene Amine in Rezeptororganen von Gastropoden (Prosobranchia, Opisthobranchia) // *Z. Zellforsch.* 1971. No. 115. P. 94–99.
- [301] *Strumwasser F.* Post-synaptic inhibition and excitation produced by different branches of a single neuron and the common transmitter involved // *Excerpta Med., Internat. Congress Series*. 1962. Vol. 48. P. 801 (an abstract).
- [302] *Strumwasser F.* The cellular basis of behaviour in *Aplysia*. // *J. Psychiat. Res.* 1971. Vol. 8. P. 237–257.
- [309] *Tauc L., Gerschenfeld H. M.* A cholinergic mechanism of inhibitory synaptic transmission in a molluscan nervous system // *J. Neurophysiol.* 1962. Vol. 25. P. 236–262.
- [317] *Turpaev T. M., Sakharov D. A.* Comparative physiology of the mechanisms terminating the synaptic action of acetylcholine // *Comparative pharmacolog.* Vol. 1. Oxford: Pergamon Press, 1973. P. 345–355.
- [318] *Uchizono K.* Characteristics of excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system of the cat // *Nature*. 1965. Vol. 205. P. 642–643.
- [324] *Voskresenskaya A. K.* The regulating function of the invertebrate nervous system // *Neurobiology of invertebrates*. Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 367–380.
- [329] *Weight F. F., Votava J.* Inactivation of potassium conductance in slow postsynaptic excitation // *Science*. 1971. Vol. 172. P. 504.
- [330] *Weinreich D., Dewhurst S. A., McCaman R. E.* Metabolism of putative transmitters in individual neurones of *Aplysia californica*: Aromatic amino acid decarboxylase // *J. Neurochem.* 1972. Vol. 19. P. 1125–1130.
- [331] *Weinreich D., McCaman M. W., McCaman R. E., Vaughn J. E.* Chemical, enzymatic and ultrastructural characterization of 5-hydroxytryptamine-containing neurons from the ganglia of *Aplysia californica* and *Tritonia diomedea* // *J. Neurochem.* 1973. Vol. 20. P. 969–976.
- [333] *Welsh J. H.* Neurohumoral regulation and the pharmacology of a molluscan heart // *Compar. Gen. Pharmacol.* 1971. Vol. 2. P. 423–432.
- [334] *Welsh J. H.* Catecholamines in the invertebrates // «Handbook of experimental Pharmacology». Vol. 33. Stuttgart: Springer, 1973. P. 79–109.
- [335] *Welsh J. H., Williams L. D.* Monoamine-containing neurons in *Planaria* // *J. Compar. Neurol.* 1970. Vol. 138. P. 103–112.
- [336] *Wendelaar Bonga S. E.* Ultrastructure and histochemistry of neurosecretory cells and neurohaemal areas in the pond snail *Limnaea stagnalis* (L.) // *Z. Zellforsch.* 1970. Vol. 108. P. 190–225.
- [341] *Westfall J. A.* Ultrastructure of synapses in a primitive coelenterate // *J. Ultrastr. Res.* 1970. Vol. 32. P. 237–246.
- [342] *Westfall J. A.* Synapses in a sea anemone, *Metridium* (Anthozoa) // 7th Internat. Congr. Electron Microscopy. Vol. 3. Paris, 1970. P. 717 (an abstract).
- [342a] *Westfall J. A.* Ultrastructural evidence for a granule-containing sensory-motor-interneuron in *Hydra littoralis* // *J. Ultrastr. Res.* 1970. Vol. 42. P. 268–282.

- [343] *Westfall J. A., Yamataka S., Enos P. D.* Ultrastructural evidence of polarized synapses in the nerve net of *Hydra* // *J. Cell Biol.* 1971. Vol. 51. P. 318–323.
- [347] *Willows A. O. D., Hoyle G.* Correlation of behaviour with the activity of single identifiable neurons in the brain of *Tritonia* // *Neurobiology of invertebrates*. Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 443–461.
- [347a] *Willows A. O. D., Dorsett D. A., Hoyle G.* The neuronal basis of behaviour in *Tritonia*. I. Functional organization of the central nervous system // *J. Neurobiol.* 1973. Vol. 4. P. 207–237.
- [350] *York B., Twarog B. M.* Evidence for the release of serotonin by relaxing nerves in molluscan muscle // *Compar. Biochem. Physiol.* 1973. Vol. 44A. P. 423–430.
- [352] *Zs.-Nagy I., Sakharov D. A.* Axo-somatic synapses in procerebrum of Gastropoda // *Experientia*. 1969. Vol. 25. P. 258–259.
- [353] *Zs.-Nagy I., Sakharov D. A.* The fine structure of the procerebrum of pulmonate molluscs, *Helix* and *Limax* // *Tissue and Cell* 1970. Vol. 2. P. 399–411.

1979

Катехоламинсодержащие клетки примитивных хордовых и проблема происхождения специфических нейронов

САХАРОВ Д. А., КАШАПОВА Л. А., САЛИМОВА Н. Б.

В кн.: Катехоламинергические нейроны. М.: Наука, 1979. С. 25–34.

Благодаря широкому применению люминесцентной гистохимии биогенных аминов накопились значительные материалы о распространении моноаминергических нейронов в нервных системах позвоночных и беспозвоночных. Можно с уверенностью сказать, что ни по какой другой группе специфических нейронов нет таких богатых сравнительных данных. Это позволяет использовать материалы, относящиеся к моноаминергическим нейронам, для постановки и решения некоторых общих задач эволюционной гистологии и физиологии нервной системы.

В данной работе рассмотрена проблема происхождения химически специфических нейронов, для анализа которой нами начато и проводится исследование нервных клеток, содержащих КА*, у бесчерепных и круглоротых — организмов, стоящих у основания эволюционного древа позвоночных. Прежде чем перейти к изложению результатов исследования, мы хотели бы коротко рассмотреть наши подходы к этой теоретической проблеме нейробиологии, определившие и выбор объектов.

Гипотезы о происхождении катехоламинергических нейронов

КАергические нейроны имеют широчайшее распространение: их нашли в составе нервных систем у всех изученных в этом отношении зоологических групп, кроме гидроидных полипов. Уже у актиний — несколько более сложных, чем гидроиды, кишечнополостных — такие нейроны имеются.

Тот факт, что нейроны сходного медиаторного химизма (в данном случае КАергические) встречаются у представителей разных зоологических групп, получил в нейробиологической литературе два объяснения.

* Сокращение: КА — катехоламины.

По мнению одних, химическая специфичность нейронов развивалась независимо в процессе эволюции разных нервных систем. Например, известный сравнительный физиолог Э. Флори считает, что химические мозаики нервных систем различны в разных типах, но внутри зоологического типа изохимичные нейроны гомологичны [16]. Гораздо дальше идет Клемм, утверждающий, что даже в разных подгруппах класса насекомых системы КА-ергических нейронов развиваются независимо [18]. А.Л. Заварзин (младший) [3], также поддерживающий эту гипотезу, напротив, считает тип слишком узкой группой и говорит о независимом развитии медиаторной специфичности у первичноротых и вторичноротых.

Очевидно, таким образом, сторонники этой гипотезы происхождения медиаторной специфичности нейронов вкладывают в нее довольно разный конкретный смысл. Более того, ни один из них не пытается объяснить причины, по которым в процессе независимой, дивергентной специализации нервных клеток могут появляться одни и те же медиаторные вещества: КА, серотонин, ацетилхолин и т. д. Всё это свидетельствует о слабости гипотезы, развернутая критика которой дана нами в другом месте [9].

Противоположная гипотеза исходит из допущения, что изохимичные нейроны разных нервных систем восходят к общей анцестральной клетке, существовавшей некогда у общего предкового организма [8, 9]. С этих позиций КАергические нейроны представителей разных групп животных, включая наивысшие таксоны, могут быть клетками общего происхождения, одинаковый химизм которых есть выражение гомологии.

Как уже было упомянуто, КАергических нейронов нет лишь в нервной системе гидроидных полипов. Но в эктодерме некоторых колониальных гидроидов имеются клетки, которые дают указание на возможный источник возникновения КАергических нейронов. Речь идет о специальных клетках, синтезирующих и секретирующих дофамин, используемый для склеротизации перисарка — хитиноидной кутикулы, одевающей тело колонии [19]. Эти клетки способны к амебоидному движению, т. е. они умеют вытягивать отростки; дофамин запасается в них в сферических цитоплазматических гранулах; короче, имеются необходимые цитофизиологические предпосылки для достаточно несложной смены функции и превращения этих клеток в нейроны. Дальнейшую эволюцию таких нейронов, попадание их в состав разных нервных систем, развивающихся на основе диффузной нервной сети гидроидоподобного предка, дивергентную дифференциацию, в процессе которой дофаминергические нейроны дадут начало норадренергическим, а затем и адренергическим, всё это можно себе представить без больших натяжек.

О реконструкции первичных планов нейронных мозаик

Теоретический спор, коротко очерченный выше, должен быть решен прямыми сравнительными исследованиями. Далеко не просто, однако, сказать, что и с чем нужно сравнивать. В этом плане может оказаться полезной мысль, что объектом анализа должны служить не только сами конкретные организмы, на которых обычно работают нейробиологи, но и их гипотетические прототипы. Разъясним эту идею несколько подробнее.

Данные о специфических нейронах накоплены и продолжают накапливаться для тех организмов, которые служат объектами нейробиологических исследований. Это — крыса и кошка, аплизия и виноградная улитка, пиявка, лягушка, рак, таракан и еще несколько форм. Почти все эти организмы несравнимы между собой, их нервные органы неродственны, нейронные мозаики несопоставимы. Все они являются собой результат далеко зашедшей эволюции своих зоологических групп.

В каждой из этих групп имеются, однако, более простые формы, стоящие ближе к предковым. Изучение этих форм может дать представление об исходном плане анатомического и клеточного строения нервной системы данной группы, в том числе об исходном распределении и первичной функции специфических нейронов (если таковые имеются не только у продвинутых, но и у примитивных представителей группы). Сравнение примитивных форм с продвинутыми позволит также судить о тенденциях эволюции клеточного состава нервной системы.

Анализ такого рода был нами ранее проведен на материале КАергических нейронов педального отдела нервной системы гастропод: на примитивных представителях класса были найдены места исходной периферической локализации этих нейронов, что позволило проследить их дальнейшую миграцию и дивергентную эволюцию, приводящую или не приводящую к появлению КАергических нейронов в составе педалных ганглиев у эволюционно продвинутых форм [10].

Знание примитивной ситуации и эволюционных тенденций позволит реконструировать клеточный состав нервной системы на уровне «морфологического типа», или «прототипа».

В перспективе возникнет возможность сравнивать исходные клеточные планы, «прототипы» нервных систем разных зоологических типов. Очень может быть, что при этом обнаружатся соответствия, которые позволят перекинуть мост от одного зоологического типа к другому — установить прямое генетическое родство изохимичных нейронов.

Конечно, обрисованная здесь программа вряд ли выполнима в короткие сроки, даже если ее относить к одним лишь КАергическим нейронам. Но несомненно, что на КАергических нейронах ее выполнить легче, чем на других.

Эта программа определила и наш интерес к организмам, изучение которых позволило бы реконструировать существенные черты нейронной мозаики в прототипе позвоночных животных, а именно к ланцетнику и аммоцету — личинке миноги. С этой же целью мы исследовали примитивные симпатические нейроны взрослой миноги.

Насколько нам известно, ни у ланцетника, ни у пескоройки (аммоцета) моноаминергические нервные элементы ранее не изучались. Как будет видно из дальнейшего, у этих примитивных хордовых имеются хорошо выраженные системы КАергических нейронов.

Биогенные амины в нервной системе ланцетника

Исследование проводили на половозрелых особях ланцетника *Branchiostoma lanceolatum*, добытых в Черном море и содержавшихся в аквариумах с естественной или искусственной морской водой.

Для люминесцентно-гистохимического выявления биогенных аминов применяли два водных метода — с формальдегидом [11] и с глиоксальной кислотой [23]. Процедуры этих методов примерно одинаковы, различие заключается в том, что в первом методе ткань инкубируется в реакционной среде до изготовления криостатных срезов, а во втором — инкубируются сами срезы. Наряду со срезами изготовляли тотальные расправленные препараты жаберной области, кишечника, окологлоточных отделов. Оба метода дали одинаковые результаты.

Кроме того, проводилось электронно-микроскопическое исследование жаберной области ланцетника, в частности области артерии эндостия. Для этого кусочки ткани фиксировали 2%-ным раствором глутаральдегида на 0,2 М какодилатном буфере (pH 7,4), содержащем 0,25 М хлористого натрия и 0,05 М сахарозы.

В люминесцентно-гистохимическом исследовании, которым мы старались охватить все участки тела ланцетника, характерное для КА яркое зеленое свечение регулярно обнаруживалось в двух отделах — в нервной трубке и в жаберной области. Кроме того, одиночные ярко-зеленые клетки иногда были видны в стенке кишечника.

Клетки и волокна, проявляющие интенсивное зеленое свечение, представлены по всей длине нервной трубки, однако на самом переднем ее конце светящиеся структуры выглядят иначе, чем в остальных частях трубки: они здесь очень тонкие и занимают более обширную область. На протяжении всего спинного мозга мелкие клетки, дающие зеленое свечение, расположены в вентральном его отделе, зачастую в непосредственном соседстве с глазками Гессе. Тела этих клеточек бывают округлыми или овальными, иногда

звездчатой формы, от них в дорсальном направлении идут в нейропиле тонкие светящиеся отростки.

Интенсивное зеленое свечение, локализованное в жаберной области, найдено в двух участках — на вентральной поверхности и в самом переднем конце, вблизи паруса. Как известно, на вентральной стороне жаберной области расположен ресничный желобок (эндостиль, или поджаберная борозда), в состав которого входит несколько ультраструктурно различимых типов клеток. Здесь же имеется артерия эндостилиа, или брюшная аорта, гомологичная брюшной аорте вышестоящих позвоночных. Зеленое свечение в этой области выявляется на тотальных препаратах в виде двух симметричных продольных тяжей, которые тянутся от переднего конца жаберной области до заднего. При больших увеличениях микроскопа видно, что каждый тяж представлен столбом клеток, вытянутых перпендикулярно направлению тяжа. По переднему концу жабры, со стороны паруса, в дорсо-вентральном направлении проходят два тяжа таких же клеток. Правый передний тяж переходит в правый вентральный, левый передний — в левый вентральный. Скопления небольших отростчатых клеток, проявляющих зеленую люминесценцию, можно видеть латеральнее вентральных тяжей, в местах, где расположены пульсирующие жаберные сосуды. Следует отметить, что движение крови осуществляется у ланцетника за счет пульсации переднего участка артерии эндостилиа и приносящих жаберных артерий, которые отходят от брюшной аорты в каждой жаберной перегородке. Локализация люминесцирующих клеток, возможно, указывает на участие КА в регуляции сокращений жаберных сосудов.

В вентральной части жаберной области, от переднего до заднего ее конца, располагаются клетки и волокна с характерным для серотонина желто-зеленым свечением. Их легко отличить от КА-клеток не только по цвету свечения, но и по особой локализации: они лежат в ткани между смыкающимися жаберными дужками.

Электронно-микроскопическое исследование выявило под эндостилем, вблизи от вентрального эпителия жаберной области, небольшие, похожие на аксоны клеточные отростки, заполненные крупными круглыми везикулами с плотным содержимым (80–150 нм). Каких-либо контактов этих отростков с другими клеточными элементами наблюдать не удалось. Не ясно, от каких клеток берут начало эти отростки и, вообще, имеют ли они отношение к структурам, в которых наблюдалась зеленая люминесценция. Сообщенные здесь результаты носят предварительный характер, исследование биогенных аминов ланцетника в настоящее время продолжается.

Катехоламинергические нейроны пескоройки и миноги

Распределение моноаминергических нейронов у взрослых миног было ранее изучено с помощью люминесцентной гистохимии, эти знания дают хорошую основу для более детального исследования на ультраструктурном уровне. Литературные данные свидетельствуют о наличии КАергических нейронов как в головном и спинном мозге, так и в периферической нервной системе ручьевой миноги — того вида, который был объектом нашего исследования.

Вне ЦНС специфическое свечение катехоламиновой природы проявляют два рода клеток. Во-первых, в сердце и примыкающих к нему крупных сосудах имеются короткоотростчатые, интенсивно светящиеся клетки, идентифицированные как хромаффинные. Во-вторых, имеются длинноотростчатые клетки, проявляющие умеренную люминесценцию и расположенные вдоль разных, не обязательно крупных сосудов, а также в туловищной мускулатуре. Сравнительными исследованиями В.Л. Говырина и сотрудников эти клетки идентифицированы как эволюционные предшественники нейронов симпатических ганглиев, которые у круглоротых еще отсутствуют [1, 2, 6].

Мы исследовали с помощью электронного микроскопа обе категории периферических клеток, содержащих КА взрослой миноги, а также соответствующие клетки пескоройки. Предварительно пескоройку изучали с помощью люминесцентного микроскопа и нашли, что у нее, как у взрослой миноги, длинноотростчатые КА-содержащие клетки имеются в туловищной мускулатуре, а также сконцентрированы вблизи брюшной аорты.

Электронно-микроскопическое исследование проводили на развитых личинках ручьевой миноги *Lampetra fluviatilis* и на взрослых миногах того же вида, добытых в Неве и ее притоках. Для лучшей идентификации структур, содержащих биогенные амины, наряду с рутинной методикой обработки материала [5] применяли хромат-бихроматный метод [24]. С той же целью на пескоройке применяли фармакологические агенты — резерпин и 6-оксидофамин. Резерпин в водорастворимой форме добавляли к воде, в которой содержали пескороек в течение недели перед взятием ткани на исследование (2 мг/л). 6-оксидофамин, разведенный в физиологическом растворе с добавлением 0,2 мг/л аскорбиновой кислоты, вводили внутримышечно из расчета 50 мг/кг; исследовали ткань, фиксированную через 1 час, 2 часа, 1, 2 и 9 суток после инъекции.

Чтобы при изучении симпатических нейронов избежать попадания на срезы хромаффинных клеток, исследование проводили на кусочках ткани туловищной мышцы, в которой хромаффинные клетки не встречаются. В скелетной мускулатуре как пескоройки, так и миноги имеются нервные элементы, относящиеся к трем типам, различимым на ультраструктурном уровне. Это, во-первых, холинергические нервные окончания, контактиру-

ющие с быстрыми и с медленными мышечными волокнами; такие окончания были известны авторам, изучавшим в электронный микроскоп миотомальные мышцы миноги [22] и пескоройки [21]. Во-вторых, это окончания на быстрых мышечных волокнах, содержащие умеренно плотные гранулы диаметром 100–150 нм. Их мы впервые описали у пескоройки [5], а позже нашли у взрослой миноги. В-третьих, тонкие отростки, наполненные крупными (150 нм и более) электронно-плотными гранулами и проходящие в миосептах вдоль медленных мышечных волокон. Одиночные волокна или пучки из нескольких волокон третьего типа проходят по соединительнотканной прослойке между медленными мышечными волокнами, относящимися к двум соседним миотомальным единицам; они имеются также в соединительнотканной выстилке абдоминальной полости, где лежат на некотором удалении от медиального края туловищной мускулатуры; наконец, одиночные аксоны этого типа встречаются в составе вентрального сегментарного нерва, где такой аксон резко отличается от окружающих моторных аксонов — толстых и лишенных гранул. В обеих названных выше областях соединительной ткани (миосепты и медиальная выстилка) можно встретить лежащие одиночно перикарионы клеток, дающих начало нервным волокнам этого типа. Эти клетки невелики, их околядерная цитоплазма, подобно отростку, содержит характерные электронно-плотные гранулы. Ни на перикарионах, ни на отростках этих клеток нам не удалось найти какие-либо нервные окончания.

Следующие факты и доводы, обоснованные результатами цитохимического и фармакологического исследования, позволяют нам прийти к заключению, что КА-содержащие элементы скелетных мышц, ранее наблюдавшиеся с помощью люминесцентного микроскопа, соответствуют третьему из указанных ультраструктурных типов. Прежде всего, полностью совпадает топография клеток, проявляющих люминесценцию, и аксонов III типа: те и другие регулярно встречаются в миосептах. Общим для них является и наличие перикарионов, тогда как аксоны I и II типов являются отростками клеток, расположенных вне мышечной стенки тела. Гранулы аксонов III типа в значительной степени запустевают у животных, подвергнутых действию резерпина, тогда как электронно-микроскопическая картина двух других типов нервных элементов при этом не меняется. В материале, обработанном хромат-бихроматным методом, хромируется содержимое гранул только в аксонах III типа.

У пескороек, обработанных 6-оксидофамином, мы не смогли обнаружить ультраструктурных изменений ни в одном из типов нервных элементов во всех вариантах опыта. Этот отрицательный результат не подтверждает вывода о катехоламиновой природе аксонов III типа, но и не противоречит ему. Хорошо известно, что 6-оксидофамин вызывает дегенерацию далеко не всех КАергических нейронов; в частности, эффекта этого вещества не удалось наблюдать на другом представителе круглоротых — миксине [20].

Катехоламинергические нейроны в исходном плане строения позвоночных

Результаты исследования, проведенного нами на ланцетнике и пескоройке, позволяют утверждать, что наиболее примитивные из современных хордовых животных, близкие по уровню организации к предку позвоночных, имеют в составе своей нейронной популяции КАергические нейроны. Полученные данные, несмотря на их предварительный характер, помогают судить об исходном распределении КАергических нейронов в основном плане строения хордовых, а также о некоторых тенденциях эволюции этого типа нервных клеток.

Как известно, для высших позвоночных характерно наличие КАергических нейронов в стволовых отделах головного мозга, в ганглиях симпатической цепочки и в составе некоторых интрамуральных ганглиев. Это распределение достигается в результате довольно сложного эволюционного процесса, включающего, с одной стороны, сокращение относительной доли КАергических нейронов и области их распределения в составе ЦНС и, с другой, — концентрацию периферических КАергических нейронов в ганглии и «расселение» их по внутренним органам.

По-видимому, в исходной ситуации КАергические нейроны были распределены вдоль всего трубчатого мозга и занимали в нем вентральную позицию. Об этом свидетельствуют не только наши результаты, полученные на ланцетнике, но и наличие групп КАергических нейронов в составе спинного мозга у некоторых низших позвоночных [13]. В ходе эволюции позвоночных такие нейроны исчезли из спинного мозга, но на переднем конце нервной трубки — в древних, стволовых отделах головного мозга — они не только сохранились, но и претерпели значительную дивергентную дифференциацию.

Знания о первичном распределении КАергических нейронов в трубчатом мозге хордовых могут оказаться очень полезными для дальнейших филогенетических сопоставлений. Вопрос о гомологиях нервной трубки хордовых был недавно рассмотрен В. В. Малаховым [7], который пришел к выводу, что нервная пластинка (зачаток нервной трубки) формируется на месте замыкания щелевидного бластопора и может быть признана гомологом таких образований, как нервный тяж погонофор и брюшной нервный тяж прочих вторичноротых. В этой связи нельзя не напомнить, что в нервной системе актиний — наиболее примитивных из организмов, имеющих КАергические нейроны, — эти нейроны расположены в околоротовой области, т. е. по происхождению занимают также циркумбластопоральную позицию.

«Расселение» КАергических нейронов по внутренним органам — это, по всей вероятности, относительно позднее явление в эволюции позвоночных, происходящее независимо и по-разному в разных классах [15]. Значительно

раньше — на начальных этапах эволюции челюстных — происходит формирование ганглиев симпатической цепочки. В.А. Говырин и сотрудники, изучавшие этот эволюционный процесс, пришли к выводу, что филогистогенетическим источником КАергических нейронов симпатических ганглиев являются КА-содержащие длинноотростчатые клетки, диффузно рассеянные у бесчелюстных вдоль сосудов и в туловищных мышцах [1, 2, 6]. Вопрос о том, откуда берутся сами эти клетки и какое место они занимают в исходном плане строения хордовых, пока остается открытым.

Также очень неясен вопрос о КА-содержащих клетках в составе кишечной нервной системы. Имеются данные о наличии этих, а также серотонинергических нейронов в кишечнике миног [14], у которых в противоположность как ланцетнику [17], так и вышестоящим позвоночным не найдены энтерохромаффинные клетки. Если серотонинергические нейроны кишечника миног можно представить себе гомологом энтерохромаффинных клеток, то для КАергических нейронов кишечника мы не находим никакого очевидного соответствия. В кишечнике ланцетника имеются также немногочисленные клетки, дающие яркую зеленую люминесценцию. Природа этих клеток неизвестна. Энтеральная нервная система позвоночных вообще крайне слабо изучена, и вопрос о происхождении и эволюционной судьбе клеток, продуцирующих моноамины, остается одним из аспектов этой широкой проблемы.

Примитивные катехоламинергические нейроны позвоночных

Сопоставляя результаты своего электронно-микроскопического исследования с гистохимическими и биохимическими данными других авторов, мы можем описать некоторые характеристики диффузных КА-содержащих нейронов круглоротых, являющихся предшественниками нейронов симпатических ганглиев.

Медиатором этих примитивных симпатических нейронов служит, как у всех других позвоночных, кроме бесхвостых амфибий, скорее всего норадреналин: именно этот катехоламин в заметных количествах обнаруживают в туловищной мускулатуре [12, 14]. Диффузная сеть этих нейронов еще слабо интегрирована нервной системой, о чем свидетельствует отсутствие синапсов на них; не исключена, однако, связь со спинным мозгом через отростки симпатических нейронов, наблюдавшиеся нами в составе вентральных спинномозговых нервов. Аминосодержащие гранулы симпатических нейронов миноги крупнее, чем в нейронах симпатических ганглиев высших позвоночных, они отличаются также нечувствительностью к 6-оксидофамину. В этих различиях можно видеть указания на молекулярную эволюцию веществ, входя-

щих в состав секреторных органелл симпатических нейронов. Гранулы КА-ергических нейронов, расположенных в ЦНС миног, по ультраструктурным характеристикам похожи на гранулы примитивных симпатических нейронов [13]. Их сходство с хромаффинными гранулами надпочечников и других параганглиев высших позвоночных позволило некоторым авторам называть КАергические нервные клетки круглоротых хромаффинными нейронами.

Между тем эти нейроны легко отличаются у миноги и пескоройки от хромаффинных клеток, которые имеют иную локализацию, проявляют более яркое свечение на препаратах, обработанных методом Фалька и Хилларпа, и не имеют длинных отростков.

Существует довольно распространенное мнение, что хромаффинные клетки надпочечников произошли из нейронов симпатических ганглиев, которые потеряли нейриты. Один из аргументов в пользу такой точки зрения — сходный характер эфферентной холинергической иннервации тех и других клеток. Такие прямолинейные трактовки родства, конечно, ошибочны: хромаффинные клетки и симпатические нейроны существуют как независимые клеточные категории задолго до возникновения хромаффинных параганглиев и симпатических ганглиев, а также до возникновения эфферентной иннервации. Известно, что у миног хромаффинные клетки не иннервированы, наше исследование показывает отсутствие иннервации также и диффузных симпатических нейронов. Формирование симпатических ганглиев и метамерной системы хромаффинных параганглиев, а также появление холинергической иннервации хромаффинных и симпатических клеток впервые наблюдаются только на уровне акулловых рыб.

Вопрос о генетических отношениях, о вероятном общем гистогенетическом источнике этих двух категорий немозговых КА-секретирующих клеток остается открытым; на уровне круглоротых его разрешить, по-видимому, не удастся. В связи с этим особое значение приобретает дальнейшее исследование жаберной области ланцетника.

Литература

- [1] Говырин В. А., Леонтьева Г. Р. Распределение катехоловых аминов в миокарде позвоночных // Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1965. Т. 1. С. 38—44.
- [2] Говырин В. А., Попова Д. И. Об адренергической иннервации жировой ткани позвоночных // Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1965. Т. 1. С. 337—342.
- [3] Заварзин А. А., младший. Основы частной цитологии и сравнительной гистологии многоклеточных животных. Л.: Наука, 1976.
- [4] Иванов А. В., Мамкаев Ю. В. Ресничные черви, их происхождение и эволюция. Л.: Наука, 1973.
- [5] Кашапова Л. А., Сахаров Д. А. Двойная иннервация быстрых волокон туловищной мускулатуры у личинки миноги // Докл. АН СССР. 1976. Т. 231. С. 1495—1496.

- [6] *Леонтьева Г. Р.* Распределение катехоламинов в стенке кровеносных сосудов у круглоротых, рыб, амфибий и рептилий // Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1966. Т. 2. С. 31–35.
- [7] *Малахов В. В.* Проблема основного плана строения в различных группах вторичноротых животных // Журн. общ. биол. 1977. Т. 38. С. 485–499.
- [8] *Сахаров Д. А.* Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биол. 1970. Т. 31. С. 449–457.
- [9] *Сахаров Д. А.* Генеалогия нейронов. М.: Наука, 1974.
- [10] *Sakharov D. A.* Nerve cell homologies in Gastropods // Neurobiology of invertebrates. Budapest: Akad. Kiado, 1976. P. 27–40.
- [11] *Sakharova A. V., Sakharov D. A.* Vizualisation of intraneuronal monoamines by treatment with formalin solutions // Progr. Brain Res. 1971. Vol. 34. P. 11–26.
- [12] *Стабровский Е. М.* Распределение адреналина и норадреналина в органах балтийской миноги *Lampetra fluviatilis* в норме и при различных функциональных нагрузках // Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1967. Т. 3. С. 216–221.
- [13] *Baumgarten H. G.* Biogenic monoamines in the cyclotome and lower vertebrate brain // Progr. Histochem. and Cytochem. 1972. Vol. 4. P. 1–90.
- [14] *Baumgarten H. G., Bjorklund A., Lachenmayer L. et al.* Autoradiographische Untersuchungen zum Einbau von N-Acetyl-3H-Mannosamin im optischen System von Teleosteen // Z. Zellforsch. 1973. Bd. 141. S. 33–54.
- [15] *Burnstock G.* Evolution of the autonomic innervations of visceral and cardiovascular systems in vertebrates // Pharmacol. Revs. 1969. Vol. 21. P. 247–324.
- [16] *Florey E.* Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom // Fed. Proc. 1967. Vol. 26. P. 1164–1178.
- [17] *Gerzeli G.* Presence of Enterochromaffin Cells in the Gut of *Amphioxus* // Nature. 1961. Vol. 189. P. 237–238.
- [18] *Klemm N.* Histochemistry of putative transmitter substances in the insect brain // Progr. Neurobiol. 1976. Vol. 7. P. 99–169.
- [19] *Knight D. P.* Sclerotization of the perisarc of the caliptoblastic hydroid, *Laomedea flexuosa*. 1. The identification and localization of dopamine in the hydroid // Tissue and Cell. 1970. Vol. 2. P. 467–477.
- [20] *Lagerstrand G., Nilsson S.* Effects of 6-hydroxydopamine on the catecholamine levels in the systemic and portal hearts of *Myxine glutinosa* // Acta Regiae Soc. Sci. et Litt. Gothoburg. Zool. 1973. Vol. 8. P. 39–41.
- [21] *Nakao T.* Electron microscopic study of the neuromuscular junction in the lamprey // J. Comp. Neurol. 1976. Vol. 165. P. 1–16.
- [22] *Terävainen H.* Anatomical and physiological studies on muscles of lamprey // J. Neurophysiol. 1971. Vol. 34. P. 954–973.
- [23] *Torre J. C. de la, Surgeon J. W.* A methodological approach to rapid and sensitive monoamine histofluorescence using a modified glyoxylic acid technique: the SPG-method // Histochemistry. 1976. Vol. 49. P. 81–93.
- [24] *Transzer J.-P., Richards J. G.* Ultrastructural cytochemistry of biogenic amines in nervous tissue: methodologic improvements // J. Histochem. and Cytochem. 1976. Vol. 24. P. 1178–1193.

1986

Коштоянц: работы по химическим основам механизмов нервной деятельности*

САХАРОВ Д. А. Глава 3 в кн.: Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.
Хачатур Седракович Коштоянц. 1900–1961. М.: Наука, 1986. С. 106–162.

Сейчас, по прошествии многих лет после кончины Х. С. Коштоянца, становится всё очевидней, что главным вкладом ученого в развитие физиологической науки были его мысли и труды, касающиеся интимных механизмов нервной деятельности. Однако написать об этом вкладе нелегко: современному читателю-нейробиологу одни взгляды Коштоянца на предмет должны показаться чересчур банальными, другие — слишком непривычными.

В этом парадоксе есть своя закономерность.

Действительно, механизмы нервной деятельности подчас даже в деталях видятся нам такими, какими их видел и понимал Коштоянц. Мы все знаем, что межклеточные коммуникации осуществляются в мозге с помощью особых веществ-посредников, — и Коштоянц это знал; мы сознаем, что мультитрансмиттерность нейронных систем имеет некое фундаментальное значение, или, по крайней мере, признаем важность исследований, нацеленных на обнаружение новых медиаторов, — и Коштоянц активно работал в этом направлении; нам кажется необходимым выделять и исследовать рецепторные белки — и ему так казалось, более того, это и делалось в его лаборатории; мы говорим о роли нуклеотидов в механизме реализации эффекта медиатора — и Коштоянц говорил об этом; мы увлечены кальций-связывающими белками и их участием в синаптическом процессе — и он был этим увлечен; мы убеждены в том, что рациональная терапия нервных и психических болезней возможна на пути химического вмешательства в функциональный метаболизм специфических нейронов, — в том же был убежден Коштоянц; и так далее и тому подобное. Но нам всё это очевидно сегодня, а ему было очевидно тогда, в годы его жизни. В те годы всё это считалось несущественным для понимания механизмов нервной деятельности.

* Здесь, как и в оригинальной публикации, работы Х. С. Коштоянца даны отдельным списком. Ссылки на них даны по тексту статьи в квадратных скобках. Ссылки на другие исследования оформлены в фигурных скобках.

Легко писать об оригинальности тех ученых, которым суждено навсегда остаться оригиналами, поскольку сделанное ими не вошло и не войдет в состав науки. Оригинальность Коштоянца была иного рода, с течением времени она всё сильнее приобретает черты естественности. Его подходы к пониманию мозга, бывшие еретическими для своего времени, стали во многом естественными сегодня. Но не полностью. Коштоянц жил не только впереди своего времени, в чем теперь несложно убедиться, но и впереди нашего, в чем убеждаться намного труднее. Наши представления о мозге, хотя они и продвинулись вперед, всё еще задавлены тупиковыми концепциями, от которых Коштоянц довольно успешно освобождался. В этом простая причина парадокса, о котором говорилось выше: взгляды Коштоянца кажутся то слишком знакомыми, то слишком незнакомыми.

В силу сказанного оригинальность Коштоянца как исследователя механизмов нервной деятельности обнаруживается в полной степени лишь при условии, что мы рассматриваем его работу исторически — в контексте истории развития взглядов на нервную систему. Дать представление об этом историческом фоне — одна из задач главы. При сравнении с господствующими концепциями нервной системы вклад Коштоянца, впервые рассмотревшего предмет глазами биолога, поразит новизной.

Исходные позиции

Еще до того, как Коштоянц вошел в рассматриваемую проблему физиологии, он уже обладал убеждениями, которые в дальнейшем определили нетривиальность применявшихся им подходов. Коштоянц был убежден, во-первых, в том, что физиологическая наука в целом имела неправильное, уродливое развитие, которое отделило ее от других дисциплин биологического цикла. Уродливость выражалась в том, что физиологические явления рассматривались не с позиций теории эволюции, т. е. без учета обобщений, извлеченных из опыта других биологических наук. Другое убеждение, касающееся специально нервной системы, было следствием первого. Нервная система, считал Коштоянц, не может быть исключением из всего, что является предметом биологии. В частности, и интимные (т. е. биофизические, биохимические, молекулярные) механизмы нервной деятельности — это механизмы *унаследованные*.

Еще до морфологической дифференцировки нервной системы в филогенезе животных, на стадии безнервных организмов, — писал Коштоянц, — сложились и имели функциональное значение в осуществлении реакции этих организмов на воздействие среды те биохимические и биофизические явления,

которые лежат в основе обмена и функций нервной системы и, таким образом, служат источником возникновения и развития функций нервной системы [362].

Цитированные слова взяты из относительно поздней работы, «К проблеме возникновения функций нервной системы» (1959), работы, выводы которой уже опирались на многолетний опыт собственных исследований, но замечательно, что эти выводы были прямым, непосредственным развитием представлений, сформулированных Коштоянцем намного раньше, когда самих исследований еще не было. Мы имеем в виду небольшую книгу Коштоянца «Физиология и теория развития» (1932). Замечательно здесь вот что. В отличие от принятого в естественных науках обычая, когда ученый посвящает свою книгу анализу полученных результатов, Коштоянц посвятил свою первую большую вещь обоснованию планов будущей работы. «Начиная эту работу, — написал он в лаконичном предисловии, — я считаю нужным вынести на широкое обсуждение физиологов и биологов-специалистов основные предпосылки данной работы» [20]. Случай, прямо скажем, необычайный, особенно когда рассматриваешь содержание этой книги ретроспективно, зная о том, как реально развивались исследования Коштоянца и его сотрудников в последующие десятилетия.

Сразу же за предисловием, уже на следующей странице, Коштоянц в резкой форме высказывает свой главный тезис: физиология небиологична. За последние десятилетия, пишет он, различные биологические дисциплины «сделали огромные успехи, развиваясь под знаком эволюционного учения, под знаком филогении». Но «огромный круг важнейших физиологических проблем и их разработка шли в значительной мере в стороне от общего филогенетического направления биологических наук... Отсутствие филогенетической разработки физиологических проблем, отсутствие исторического подхода к решению их могло привести к тому, что является характерным для физиологии на данном этапе развития ее, с господством в ней механистических установок, широко развитым физико-химическим направлением» и т.д. [20].

Констатируя эту ситуацию, Коштоянц не исследовал ее причины, а они достаточно глубоки. Небиологизм физиологии, неспособность этой биологической дисциплины извлекать пользу из достижений общей биологии имели серьезные основания: она всегда была успешна там, где анализ физиологического явления можно было свести к простой небиологической задаче. Самое рождение физиологии произошло в связи с решением задачи такого рода: Гарвей объяснил в своем трактате (1628) движение крови благодаря тому, что это физиологическое явление сводимо к простой механической задаче о движении жидкости в замкнутой системе сосудов, обеспечен-

ной насосом и клапанами. Вскоре вслед за Гарвеем Декарт не менее успешно проанализировал функцию хрусталика — это была задача из области теории линз. Но тот же Декарт не понимал, что обе названные задачи были исключительными; он пытался этим способом объяснить другие физиологические явления, от механизма биений сердца до механизма нервной деятельности, и в результате... «В результате, — заметил двумя столетиями позже Клод Бернар (1813–1878), — получилось, что Декарт при всем том, что он считался с известными в его время физиологическими опытами, изложил фантастическую, почти выдуманную физиологию» {1: 406}.

Эта фантастическая, придуманная физиология была между тем единственной физиологической наукой, никакой альтернативной физиологии не существовало. Механизмы нервной деятельности, являющиеся предметом этой главы, анализировались физиологами XVIII, XIX и даже XX столетий в рамках фантастического представления, придуманного Декартом. У этого представления была привлекательная сторона — оно следовало принципу причинности, позволяло трактовать поведение как результат воздействия внешних раздражителей. Но собственно физиологический механизм был от начала до конца придуман, высосан из пальца.

Важно хотя бы вкратце задержаться на этой фантазии Декарта, поскольку работы Х. С. Коштоянца, посвященные механизмам нервной деятельности, были в конечном счете поиском альтернативы картезианской нейрофизиологии: ведь и электрическая гипотеза, и химическая — в той форме, которую Коштоянец считал неприемлемой, — являются версиями теории Декарта.

Согласно Декарту, животный и человеческий механизм приводится в действие движением особого, легкоподвижного фильтрата крови по нервам, имеющим трубчатое строение; резервуаром этого фильтрата являются желудочки мозга; адекватное распределение потоков фильтрата достигается благодаря тому, что при внешнем воздействии на органы чувств в желудочках мозга открываются или закрываются заслонки, подвижные миниатюрными нитями, идущими от органов чувств.

Центральное место в этой умозрительной теории занимает представление о нервной системе как о системе каналов, в которых происходит направленное, управляемое внешними раздражениями движение некоего материального начала. Впоследствии физиология меняла только второстепенные детали этого представления, сохранив его существо. Так, декартовы миниатюрные нити были заменены на чувствительные нервы (а еще позже на чувствительные нервные волокна) и соответственно местом возникновения движущегося начала стали считать не сердце (откуда оно, по Декарту, поступало в желудочки мозга), а органы чувств. Само движущееся начало, после открытия животного электричества, стали понимать как специфическое для нервной системы биоэлектрическое явление («нервный процесс», «нервный импульс»).

Конечно, знания, добытые нейрофизиологией XIX и начала XX в., были в значительной степени знаниями экспериментальными. Но сами эксперименты ставились и интерпретировались таким образом, что они обслуживали априорное картезианское представление, превратившееся со временем в один из традиционных мифов современного естествознания.

Сказанное легко иллюстрировать многими примерами, приведем только один — знаменитые эксперименты Германа Гельмгольца (1850–1852). Как известно, благодаря изобретательному приему Гельмгольцу удалось измерить время, в течение которого возбужденный участок переходит из одной точки нерва в другую. Нерв рассматривался Гельмгольцем (и всей физиологией!) как удобный для экспериментирования участок картезианского канала; не было ни малейшего сомнения в том, что знания о скорости движения возбуждения, полученные на этом участке, можно экстраполировать на весь канал, от чувствительных окончаний до мышцы. Заметим, что к моменту начала экспериментов Гельмгольца биология уже располагала хорошо аргументированной клеточной теорией и, следовательно, теоретически уже тогда имела возможность рассмотреть данные Гельмгольца в рамках альтернативной, более биологичной рабочей гипотезы: возбуждение движется по участку вытянутой клетки (как оно и есть на самом деле). Однако ни во времена Гельмгольца, ни десятилетиями позже нейрофизиология не была готова принять общебиологическую клеточную теорию, не была готова понять, что наблюдаемые ею электрические явления действуют в пределах клетки, обслуживая собственно клеточные физиологические потребности.

Об этом антибиологизме и писал Коштыянец в 1932 г., когда отмечал, что в физиологии господствуют механистические установки и физико-химическое направление. Под физико-химическим направлением в физиологии традиционно понималось направление Карла Людвига. Людвиг был убежденным сторонником «подвижной нервной субстанции» {2: 136}; он и другие сложные физиологические задачи был склонен решать как простые физико-химические, и был не раз опровергаем, в частности, Гейденгайном, сторонником «биологического направления» в физиологии (об этом не без юмора вспоминал И. П. Павлов) {2: 116}. Но именно у Людвига, а не у Гейденгайна, была огромная школа, его влияние на развитие немецкой, английской, русской физиологии было очень сильным, вследствие чего физиология всё дальше уходила от биологии.

Разъясняя свое отрицательное отношение к такой физиологии и предупреждая вполне возможные обвинения, Коштыянец видел ее достоинство в том, что она «боролась за материализм, за познание физики и химии жизненных процессов. Но, — продолжал он, — будучи исторически необходимым, прогрессивным этапом в развитии физиологии, этот период вместе с тем таил в себе зародыш задержки развития науки в дальнейшем. Это сказалось...

в том расхождении путей развития физиологии и морфологии, физиологии и эволюционной науки, которое не преодолено и до настоящего времени» [39: 10].

О том, какие меры казались Коштоянцу необходимыми для биологизации физиологической науки, рассказывалось во 2-й главе. Этим вопросам посвящены его книга «Физиология и теория развития» (1932) и две последующие статьи — «Некоторые пути разработки проблем истории развития функций» (1934) и «Эволюционная физиология в СССР» (1937). В контексте данной главы важно отметить, что во всех названных работах Коштоянц с особой настойчивостью привлекал внимание физиологов к физиологическим исследованиям Чарлза Дарвина. Работу Дарвина «Выражение эмоций у человека и животных» Коштоянц называл образцом исследования, посвященного историческому анализу физиологической функции, притом такой функции, которая ставила в тупик специалистов-физиологов. «Дарвин явился в этих работах, — писал Коштоянц, — основателем сравнительной физиологии поведения животных» ([39: 10]). «Можно лишь с сожалением констатировать, что богатый по содержанию и острый по предпосылкам метод сравнительного изучения высшей нервной деятельности животных до настоящего времени не принял широких размеров и развивается, в частности у нас, в узко ограниченном кругу изучения нервной деятельности отдельных лабораторных животных» ([20: 9–10]).

Действительно, работа Дарвина имела принципиальное значение для нейрофизиологии. Проанализировав историю развития эмоций, Дарвин наглядно показал, что в нейрофизиологии действуют не только картезианские (стимул — ответ), но и иные, биологически обусловленные механизмы причинности. Как правильно отмечает один из современных исследователей истории вопроса, физиологи физико-химического направления

«не принимали во внимание филогенез организма, закономерности естественно-исторического развития. Поэтому, рассматривая телесные реакции этого организма, они полагали, что есть лишь один способ объяснить их, не изменяя канону причинности, а именно трактовать их как эффект воздействия актуальных раздражителей». При эволюционном же анализе обнаруживались и иные (например, генетические) факторы, и «тем самым вырабатывался новый подход к проблеме детерминации поведения» {3: 111}.

Очевидно, что подход, примененный Дарвином при анализе эмоций, применим и к анализу других явлений нервной деятельности. Последующие исследования Коштоянца и были направлены на то, чтобы, «не изменяя канону причинности», но и не следуя картезианскому мифу, понять реальные механизмы работы нервной системы.

Вслед за именем Дарвина следует назвать имена двух крупнейших дарвинистов, труды которых, как видно из рассматриваемых работ Коштойяңца, казались ему особенно важными в деле превращения традиционной физиологии в эволюционную. Это, во-первых, академик Алексей Николаевич Северцов (1866—1936), человек, выдвинувший самую идею создания эволюционной физиологии и высказавший важные соображения по этому поводу; с Северцовым Коштойяңц был в непосредственном контакте в течение ряда лет, к анализу его трудов он неоднократно возвращался в течение всей жизни, о чем уже говорилось на страницах этой книги. Другим крупным дарвинистом, оказавшим на Коштойяңца большое влияние, был знаменитый автор «принципа смены функций» Антон Дорн (1840—1909); с Дорном, как и с Северцовым, Коштойяңц тоже был в близком контакте, но этот контакт, естественно, никак не мог быть прямым. Тем не менее он был достаточно личным.

Дело в том, что учитель Коштойяңца в области сравнительной физиологии, Герман Иордан, после окончания университета приехал в 1898 г. в Неаполь работать ассистентом Дорна {4}, который был, как известно, основателем и многолетним директором Неапольской зоологической станции. Именно Дорну физиология навсегда должна быть признательна за то, что ее важнейшие сегодняшние объекты — такие, как морской моллюск аплизия и наземная виноградная улитка, — внедрились в практику физиологических исследований. Иордан, начинающий физиолог, ориентированный Дорном на изучение таких объектов, выполнил под его руководством свою диссертацию, опубликованную в 1901 г. в виде большой статьи — «Физиология локомоции *Aplysia limacina*» {5}. Дорн нацелил интересы Иордана на изучение и других, до того чуждых физиологии беспозвоночных — аннелид и ракообразных, оболочников и головоногих моллюсков. Наша отечественная физиология раньше многих других национальных физиологий перешла к изучению этих объектов и поняла важность их изучения благодаря существованию прямой цепочки Дорн — Иордан — Коштойяңц.

Если о Иордане можно сказать, что он хорошо следовал советам Дорна, касающимся выборов объектов, то для Коштойяңца был характерен и острый интерес к теоретическим идеям Дорна; Герман Иордан, оказавшийся волею судьбы средним звеном цепочки, интереса к истории развития физиологических функций не питал и, в идеологическом смысле, оставался физиологом традиционного стиля. Коштойяңц как бы через голову своего учителя, Иордана, воспринял дорновское понимание того, зачем нужны сравнительные исследования, какой смысл в изучении объектов сравнительной физиологии.

Коштойяңц, а не Иордан, стал идейным наследником Дорна; вследствие различия подходов Коштойяңц был временами вынужден выступать против своего учителя, к которому в целом относился благодарно и любовно. Приве-

дем два примера таких расхождений между учителем и учеником, они лучше, чем общие слова, характеризуют особенности исходных позиций Коштоянца.

Историю одного из расхождений детально изложил в статье, опубликованной на русском языке {6}, Н. Постма, голландский физиолог, работавший с Иорданом примерно в те же годы, что и Коштоянец. Приведя слова из работы Коштоянца и Мужеева 1933 г. [33]: «В противоположность мнению физической теории тонуса гладких мышц у гастропод, авторы считают, что в этих явлениях тонуса основную роль играют физиологические процессы», Постма отмечает, что «приведенная цитата вводит нас в курс основного разногласия», которое «разделило школу Иордана на два лагеря» {6: 255}. Очевидно, что это спор того типа, что имели место между школами Людвига и Гейденгайна: Иордан хотел свести физиологическое явление к простому физическому («он предполагал, что сопротивление мышцы растяжению можно отнести за счет процесса, идентичного с теми, которые происходят в неживом эластичном материале» {6: 260}), Коштоянец настаивал на участии нервного фактора, влияющего на биохимические процессы в мышце. К чести Иордана нужно отметить, что он в конечном счете присоединился к точке зрения своих учеников-оппонентов.

В теоретическом плане поучителен другой случай критики Иордана Коштоянцем в работе «Физиология и теория развития», опубликованной вскоре после возвращения от Иордана, в 1932 г. Следуя широко принятому типологическому подходу к анализу физиологических явлений, Иордан совершал несостоятельную, по оценке Коштоянца, попытку «создать биологическую классификацию животных только по произвольному признаку». Конкретно, речь шла о том, что Иордан под именем «hohlorganartigen Tiere» объединял огромную группу беспозвоночных только на том основании, что их гладкая мускулатура в некотором смысле напоминает гладкую же мускулатуру полостных органов высших животных [20: 32].

Несостоятельность такого подхода Коштоянец видел в том, что он пренебрегает историей развития мышечных систем. Не только разные животные, разные полостные органы имеют разную историю, и она сказывается на существенных чертах организации физиологических механизмов. Представим себе, развивал свою мысль Коштоянец, что мы рассматриваем вопрос «о возможности переноса данных фармакологического исследования, полученных на лабораторных животных, на... с.-х. животных, с одной стороны, и человека — с другой». Разве может не иметь значения, на каких гладких мышцах и на каком объекте получены эти лабораторные данные? Решать такие вопросы с уверенностью позволяет, по мнению Коштоянца, только эволюционный подход при условии, что он будет включать и сравнительно-фармакологические исследования. В свою очередь, «эти сравнительно-фармакологические данные должны расширить круг наших теоретических обобщений» [20: 32].

Сходным образом пренебрежение историей развития функции делает невозможным понимание других существенных сторон ее организации — соотношения между мышечными и нервными элементами, свойств kontrakтильных белков и т. п.

В словах о необходимости сравнительно-фармакологического исследования физиологических функций предвосхищены будущие усилия самого Коштоянца и многих других физиологов, направленные на понимание химических механизмов нервной деятельности. Но он имел в виду не только эту область, а физиологию в целом, когда писал в своей первой книге:

Задачи восстановления генеалогического развития функций становятся неотложными... В этой плоскости стоят насущные задачи самой физиологии, ибо постановка вопросов истории развития функций должна будет выдвинуть самостоятельные проблемы об аналогии и гомологии в кругу физиологических явлений [20: 44, 47].

Предшественник

Плодотворность исходных позиций, о которых говорилось в предыдущем разделе, была продемонстрирована самим Коштоянцем и его последователями в том разделе физиологии, который посвящен изучению интимных механизмов нервной деятельности. То, что Коштоянц, проявлявший в начале своего профессионального пути широкие интересы, в дальнейшем сосредоточился именно на этой проблеме, вряд ли было случайностью. Как уже отмечалось выше, уход Коштоянца в эту область, скорее всего, был результатом сильного и убедительного влияния, — очевидно, имелись реальные основания думать, что в этой области возможен значительный прогресс.

Нам предстоит теперь исследовать, почему стремление Коштоянца сделать физиологическую науку эволюционной нашло себе место приложения в этой области физиологии и почему, конкретнее, возникший интерес к механизмам нервных процессов имел, так сказать, химическую окраску — реализовался в форме интереса к веществам, посредством которых осуществляются межклеточные коммуникации. Как известно, в 30-х гг., о которых идет речь, медиаторы мало кого интересовали; в сознании физиологов того времени столбовая дорога нейрофизиологии мыслилась иной.

Многое говорит за то, что человеком, который решающим образом повлиял на Коштоянца, направив его интересы в эту сторону, был профессор Александр Филиппович Самойлов (1867–1930).

В русской и мировой физиологии Самойлов был фигурой уникальной, но эти слова следует относить лишь к последним годам жизни Самойлова. До

того по своим научным убеждениям он был типичным электрофизиологом. Нужно сказать, что нейрофизиология первой четверти (даже первой половины) нашего столетия не представляла собой пестрой картины, изучение механизмов нервной деятельности ограничивалось двумя основными подходами — во-первых, традиционным, «чисто физиологическим» (вивисекции, физиолого-хирургические операции и т. п.) и, во-вторых, электрофизиологическим. И. П. Павлов писал по этому поводу в статье, посвященной памяти Самойлова:

Я был и остаюсь чистым физиологом... и мало интересуюсь последними, глубокими основаниями функционирования органа, его ткани, для чего уже требуется преимущественно химический или физический анализ... Александра Филипповича, очевидно, влекло к инструментальной, физической физиологии... Физический, точный характер его мышления ярко отразился во всех его работах {7: 301}.

«Чистые физиологи», к каковым наряду с Павловым относились Шеррингтон, Магнус и многие другие крупнейшие фигуры, как правило, воздерживались от суждений по поводу природы физиологических механизмов, действующих на клеточном уровне: собственный опыт не давал им пищи для основательных суждений по этому поводу. Павлов прямо заявлял, что он этим мало интересуется; у Шеррингтона начиная с 1925 г. порой появлялось ощущение правоты медиаторной гипотезы, по крайней мере касательно центрального торможения, но оно никогда не реализовалось в виде четкой и последовательной позиции; другие «чистые физиологи», даже выдающиеся, и вовсе не имели понятия об этом предмете. Напротив, электрофизиологи считали себя здесь специалистами, единодушно сводя интимные механизмы нервной деятельности к процессам электрическим. Единственной альтернативой была химическая гипотеза, защищавшаяся с 1921 г. «медиаторщиками». Но те, как правило, были не физиологами, а фармакологами и, главное, не покушались на предмет нейрофизиологии: сферой действия медиаторов они считали только область эфферентных окончаний вегетативных нервов.

Уникальность Самойлова заключалась в том, что он, будучи электрофизиологом, проникся уверенностью в правильности химической (медиаторной) гипотезы и пошел в этом дальше специалистов-медиаторщиков. Самойлов пришел к глубоко обоснованному убеждению, что посредством медиаторов осуществляются и межнейронные отношения в мозге. В этом Самойлов был истинно велик, он опережал науку своего времени на десятилетия.

Самойлов включился в разработку проблемы медиаторов сразу же вслед за ее возникновением. Как известно, эта проблема встала перед физиологией

после того, как австрийский фармаколог Отто Лёви сообщил в 1921 г., что тормозные влияния сердечного нерва на биения сердца лягушки реализуются при посредничестве тормозящего вещества — медиатора. Известно также, что мировая физиология, и в первую очередь электрофизиология, встретила сообщение Лёви обструкцией. Пока другие электрофизиологи обвиняли Лёви во всех возможных грехах, Самойлов сделал то, что должен был бы сделать каждый электрофизиолог в этой ситуации: он проверил опыт Лёви электрофизиологическим методом. Нужно добавить, что в этой специальной области у Самойлова был большой собственный опыт — ему принадлежал электрофизиологический анализ процесса торможения, наблюдающегося в сердце при раздражении блуждающего нерва, т.е. анализ того нервного эффекта, с которым работал Лёви. Предпринятая Самойловым проверка показала, что Лёви имел дело с истинным посредником: выделяющееся при раздражении нерва «тормозное вещество» Лёви вызывало в опытах Самойлова такое же изменение электрограммы сердца, какое наблюдается при натуральном торможении сердца нервом.

Войдя таким образом в проблему, Самойлов стремительно двинулся вперед, оставив позади и Лёви, и Дейла, и других медиаторщиков-фармакологов. Фармакологи видели в «гуморальных факторах» (медиаторах) лишь механизм, посредством которого вегетативная нервная система управляет внутренними органами, — нечто вроде гормонов. Самойлову перспективы представлялись намного более богатыми.

В сознании электрофизиологов того времени механизм перехода возбуждения с нейрона на нейрон справедливо мыслился одинаковым с механизмом перехода возбуждения с двигательного нерва на мышцу. При этом нервно-мышечное соединение с его быстрым и безынерционным передаточным механизмом мыслилось как образец электрической передачи. Уже к 1924 г., осуществив необходимые электрофизиологические эксперименты, Самойлов показал несостоятельность этой электрической гипотезы передачи возбуждения для нервно-мышечного соединения скелетной мышцы. Полученные им факты свидетельствовали в пользу медиаторного механизма. В том же году Самойлов не только с уверенностью констатировал, что действие двигательного нерва на скелетную мышцу опосредуется медиатором, но и с меньшей уверенностью экстраполировал этот вывод на межнейронные взаимодействия.

Любопытно, что методическую идею своих экспериментов, сыгравших такую важную роль в развитии нейрофизиологии, Самойлов, по-видимому, почерпнул в довольно отдаленной области физиологии — у Жака Лёба, с которым он был лично знаком и которого высоко ценил, считая, что из ведущих физиологов своего времени Лёб «был наиболее самобытным и наиболее оригинальным». На смерть Лёба, случившуюся в феврале 1924 г., Самойлов

откликнулся докладом, по которому видно хорошее знакомство Самойлова со статьей Лёба, напечатанной еще в 1908 г. В этой работе речь шла о развивающихся иглокожих. Вот небольшой отрывок из обстоятельного анализа статьи Лёба Самойловым:

Лёб задает себе вопрос, можно ли считать тождественными те химические процессы, которые составляют основу развития яйца, с теми процессами, которые определяют длительность жизни и, следовательно, естественную смерть. Другими словами, есть ли одряхление и естественная смерть фатальный результат процессов развития и роста или это процессы, имеющие свое самостоятельное течение. Лёб прибег к определению так называемого температурного коэффициента обоих указанных процессов...

Задача, захватившая сознание самого Самойлова, была типологически сходной с той, которую пытался решить Лёб. Самойлов задавал себе вопрос, можно ли считать тождественными два процесса — проведение возбуждения по нерву и прохождение возбуждения через нервно-мышечное соединение. Он воспользовался идеей Лёба. Очень остроумным способом, о котором мы не будем здесь распространяться, Самойлов измерил температурные коэффициенты скоростей каждого из двух процессов и нашел их существенно разными, а именно 1,72 для нерва и 2,37 для области соединения (в интервале 0—20°). Эти значения температурных коэффициентов говорили о том, что *процессы нетождественны*: «...при распространении возбуждения в функциональной системе нерва доминируют физические компоненты, а в области перехода между нервом и мышцей... преобладают химические процессы» {7: 212}.

Осмысливание этих результатов Самойловым дало гениальную и часто цитируемую формулу:

Везде, где нет слияния между пограничными клетками и где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую, будь то синапс Шеррингтона в центральной нервной системе, будь то граница между эфферентными нервными волокнами и эфферентными органами, мы поймем особенности передачи возбуждения, и потерю во времени, и односторонность передачи, и суммирование и др., если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество.

Это обобщение вместе с детальным изложением самих экспериментов Самойлов опубликовал в 1924 г. в сборнике, посвященном 70-летию И. П. Павлова {8}. Сборник собрал на своих страницах весь цвет мировой физиологии, это была читаемая книга, так что идея Самойлова сразу сделалась доступной

широкому кругу специалистов. Самойлов не остановился на достигнутом. Он незамедлительно перенес центр внимания на головной мозг и приступил к экспериментам, имевшим целью показать, что межнейронные взаимодействия действительно осуществляются с помощью химических посредников.

Задача формулировалась предельно четко, но как трудно было, располагая техникой двадцатых годов, найти способ ее решения! И всё же Самойлову многое удалось сделать за оставшиеся в его распоряжении пять лет жизни.

Как бы предчувствуя близкую кончину, Самойлов незадолго до нее собирает свои силы на выполнение уже не научной, а просветительной задачи — донести свои выводы до коллег, убедить их в правильности и перспективности химической гипотезы. В 1929 г. он опубликовал все свои главные факты и соображения на немецком языке в статье, самое название которой должно было бы привлечь внимание специалистов, — «О переходе возбуждения с клетки на клетку» {9: 191–225}.

Поскольку нервная ткань состоит из клеток, — писал он в этой статье, — ясно, что важнейшим моментом в функционировании нервной системы является вопрос о способе соединения между клетками... Этот вопрос имеет фундаментальное значение: от того или иного разрешения его зависит наше представление о процессах в центральной нервной системе {9: 192}.

В этой работе Самойлов не только повторно приводит данные, свидетельствующие о наличии медиаторного звена в нервно-мышечном соединении, но и сообщает о результатах своих последних исследований, касающихся центрального торможения.

В конце мая 1930 г., т. е. совсем незадолго до своей скоропостижной смерти, Самойлов делает большой доклад в Харькове, на IV Всесоюзном съезде физиологов — «Электрофизиологический метод в учении о рефлексах» {9: 262–307}. Теперь его могла услышать вся отечественная физиология. Если не услышать, так прочитать: после смерти Самойлова рукопись была подготовлена к печати на кафедре физиологии Московского университета и увидела свет со страниц журнала «Успехи современной биологии». Это последнее выступление, последняя публикация Самойлова, как никакая другая его работа, выявляет величие его научного гения.

Задача была трудна и в научном отношении, и чисто по-человечески: Самойлову предстояло показать несостоятельность общепринятой электрической гипотезы. Конкретно, речь шла о последней, эдриановской трактовке механизма центрального торможения, основанной на так называемом феномене Введенского.

Большинство отечественных электрофизиологов принадлежали к прямым или косвенным ученикам Н. Е. Введенского. «Пессимум» Введенского

дал в руки этих исследователей объяснение явления центрального торможения — явления, которое было описано И. М. Сеченовым и принадлежало к крупнейшим завоеваниям отечественной науки. Тот факт, что эту трактовку приняла и развила авторитетная британская нейрофизиология, что Эдриан и другие англичане прямо называли важнейшее нейрофизиологическое явление «торможением Введенского», было предметом законной гордости за русскую науку. Вот на что должен был Самойлов поднять руку во имя научной истины.

Он начал издалека. Он говорил о том, что «электрофизиология прошла весьма странный, своеобразный и, пожалуй, тяжелый жизненный путь» и что на этом пути многим было свойственно преувеличивать значение животного электричества. Это началось с Гальвани, который

сделал, можно сказать, голыми руками сразу два больших открытия... Но упоенный своим успехом, полный энтузиазма, он в своей фантазии пошел далеко. Ему казалось, что доказанное существование электрических явлений в теле животного снимает, так сказать, покров со всех тайн бытия.

В том же тоне Самойлов комментировал заслуги других великих предшественников. Так, о Дюбуа-Реймоне он сказал: «Дальше отрицательного колебания Дюбуа-Реймон не пошел, а оценка достигнутого была у него, как и у Гальвани, значительно выше реальных ресурсов» {9: 264}. Именно с такой характеристикой истории электрофизиологии Самойлов приблизился к Введенскому, с именем которого теперь связывали электрические представления о механизме синаптических явлений.

В этом месте доклад прерывался воспоминанием о том, как он, Самойлов, юношей слушал Введенского. Самойлов в самом деле весьма уважал талант и заслуги Николая Евгеньевича Введенского, не раз писал об этом. Восхищение Введенским доминирует и в докладе. Даже эксперимент, подлежащий опровержению, Самойлов называет прекрасным.

«Как сам Введенский, — говорит он, — так особенно английские авторы, которые этому явлению дали название “Wedensky inhibition”, сделали его исходным пунктом в своих теориях центрального угнетения... Объяснение их основано на явлениях рефракторного периода и декремента. Прекрасный опыт, которым они пытались объяснить указанное явление, заключается в следующем...» {9: 277}.

Далее следует детальное описание «прекрасного опыта»; далее — анализ его слабостей; далее — обстоятельное изложение собственных экспериментов на той же модели, опровергающих объяснение, основанное на явлениях рефрактерности и декремента; и, наконец, вывод: «Мы имеем поэтому все основания отвергнуть теорию Эдриана, а это в свою очередь облегчает поло-

жение защищаемого нами взгляда о химической природе возбуждающих и угнетающих импульсов» {9: 287}.

...Однажды, в связи с 300-летним юбилеем трактата Гарвея, Самойлов обмолвился такими словами: «Поразительно, до чего велик контраст между тем, что и как излагает Гарвей, и тем, что мы читаем в сочинениях его предшественников. Когда читаешь книгу Гарвея о движении крови и сердца, отпечатанную в 1628 г., то испытываешь такое чувство, как будто эта книга была написана вчера, — и это нисколько не преувеличение» {9: 14}.

Видимо, есть такое свойство у истинно крупных научных произведений: они не стареют, как и великие произведения искусства. Когда читаешь изданную в 1946 г. Коштоянцем книгу избранных работ Самойлова, в которую вошел и харьковский доклад, испытываешь то же чувство, которое поразило Самойлова при чтении Гарвея. Всё в этой книге удивительно — и характеристики ученых прошлого, и продуманность собственных экспериментов, и понимание способа взаимодействия между клетками мозга, и реалистическая, взвешенная оценка возможностей электрофизиологии, и прозорливое описание будущего электрофизиологических методов, областей их научного применения. Удивителен и самый язык, в котором все слова современны.

Коштоянц назвал харьковский доклад Самойлова «одним из самых выдающихся обобщений в области электрофизиологии» [182: 7]. Самого доклада он, однако, не слышал, так как IV съезд физиологов совпал с его заграничной командировкой. Трудно с уверенностью судить о том, когда и каким способом медиаторные идеи Самойлова оказали влияние на Коштоянца. Несомненно, что в период разработки этих идей Самойлов, избранный на должность заведующего кафедрой физиологии МГУ, неоднократно встречался там с Коштоянцем, хотя постоянству этих контактов серьезно мешал тот факт, что Самойлов продолжал проживать в Казани. Нет сомнений и в том, что Коштоянц имел специальный повод искать поддержки у Самойлова в связи с предстоящей стажировкой в Утрехте у Иордана. Самойлов много раз бывал в Голландии, хорошо знал страну и ее физиологов, незадолго перед поездкой туда Коштоянца сам провел около месяца в Утрехте, где работал в лаборатории Магнуса (кстати, именно Магнус рекомендовал Иордана на кафедру в Утрехт), короче, Самойлов был тем человеком, который мог снабдить Коштоянца рекомендательными письмами, дать советы и по научной программе и чисто житейские. Самая мысль о том, что Коштоянцу следует для специализации поехать в Утрехт, возможно, исходила от Самойлова.

Так или иначе, Коштоянц имел достаточно близкое личное знакомство с Самойловым. Об этом свидетельствуют опубликованные письма Коштоянца Самойлову {7: 305–306}.

Имеется знаменательное свидетельство: в уже упоминавшейся юбилейной статье о Коштоянце, которую отредактировал и исправил сам юбиляр,

Самойлов (и только он) назван в одном ряду с непосредственным руководителем Коштойнца, И. И. Разенковым. Более того, сказано, что «работа... на кафедре... руководимой проф. А. Ф. Самойловым, имела большое значение в научном формировании Х. С. Коштойнца» [438: 1035]. Эти слова, оценивающие влияние Самойлова, мог вписать в статью только сам Коштойнец. Они отражают не формальную, а идейную сторону дела: не будучи ни учеником, ни, фактически, сотрудником Самойлова, Коштойнец действительно стал в конечном счете наиболее последовательным продолжателем самоейловского направления в нейрофизиологии — человеком, воспринявшим и развившим генеральную идею Самойлова.

Всё же можно думать, что Коштойнец изменил сферу своих интересов и приступил к изучению химизма нервных процессов не под влиянием непосредственного, личного общения с Самойловым. Слишком велик разрыв между датой смерти Самойлова и этим изменением научных интересов Коштойнца — целых пять лет. По-видимому, большее значение имели публикации Самойлова, которые Коштойнец мог оценить уже после смерти их автора.

В период, следовавший непосредственно за кончиной Самойлова, место, которое он занимал в науке о нервной системе, осталось пустым. Все усилия Самойлова заинтересовать своими идеями нейрофизиологов оказались напрасными, физиологическая наука проявила стопроцентную глухоту к тому, что он говорил о механизме связи между нейронами мозга. Дело Самойлова продолжили лишь его немногочисленные казанские сотрудники. Но этими немногими было многое сделано. Результаты, полученные в 1933 г. бывшим аспирантом Самойлова А. В. Кибяковым (см. след. раздел), оказали сильнейшее влияние на развитие исследований фармакологической лаборатории Г. Дейла в Лондоне и этим путем — на развитие медиаторной проблемы в целом. Но проблема опять ушла из физиологии в фармакологию. Нейрофизиологи продолжали думать о своем предмете по-старому.

Возвращаясь еще раз к последним годам жизни Самойлова, мы можем подытожить сказанное словами, что в тот период Самойлов был единственным физиологом мира, имевшим компетентное и правильное суждение о способе взаимодействия между нейронами.

Современники

Следует всё же, хотя бы вкратце, охарактеризовать положение в науке об «интимных механизмах нервной деятельности», сложившееся к тому моменту, когда в ней начал работать Коштойнец. Момент этот определяется достаточно точно: публикации Коштойнца и его сотрудников, посвященные химизму нервных процессов, начинаются с 1936 г., до этого работы лаборатории были всецело посвящены другим проблемам.

Что же представляла в середине 30-х гг., т.е. через 5–6 лет после смерти Самойлова, физиология нервной системы? Беспристрастный ответ на этот вопрос дают материалы XV Международного конгресса физиологов, состоявшегося в августе 1935 г. (как уже упоминалось, Коштойяңц был ответственным секретарем оргкомитета конгресса).

Нужно сказать, что конгресс был необычным в нескольких отношениях. Во-первых, это был первый в истории крупный научный форум, происходивший на территории Советского Союза — единственной в то время страны, вставшей на путь строительства социализма. Эта причина, помимо собственно внутринаучных, обусловила огромный интерес к конгрессу, он был необычайно представительен: список зарубежных участников насчитывал около тысячи имен, такого физиология еще не знала, из знаменитостей отсутствовали единицы. Перед гостями открылась возможность ознакомиться не только с впечатляющими успехами советской физиологии, но и с самой страной — начавшись в Ленинграде, конгресс заканчивался в Москве.

Особую тревожную печать наложило на конгресс общее ощущение приближающейся мировой войны. Никогда прежде внешние по отношению к науке обстоятельства не задевали ученых так непосредственно, как в период этого конгресса. В Германии установился фашистский режим, и многие ведущие физиологи должны были покинуть страну. В США и других капиталистических странах царила экономическая депрессия; уже в самом начале конгресса с необычным пленарным докладом выступил выдающийся американский физиолог Уолтер Кеннон. «Близится парез, грозит паралич, — говорил он. — Некоторые университеты закрылись, другие утратили свою идеальную социальную роль — служить убежищем для ученых, оберегать свободное искание истины, приветствовать и ценить новые мысли» {10: 5}. Тема двусторонней зависимости между наукой и обществом, социальной ответственности ученого прозвучала на конгрессе с неожиданной силой, огромное впечатление на участников произвело страстное антивоенное выступление Ивана Петровича Павлова, которого конгресс провозгласил первым физиологом мира.

И в чисто научном смысле ситуация на конгрессе могла показаться благополучной разве что невнимательному глазу. Внешне всё было прекрасно, профессора нейрофизиологии выдерживали свои доклады в рамках привычных понятий, но тень грядущего кризиса уже витала над заседаниями конгресса.

Всего два года назад, в 1933 г. в «Пфлюгеровском архиве» появилось сообщение казанского физиолога А. В. Кибякова {см. рус. пер. в 11: 82–91}, представившего экспериментальные свидетельства того, что возбуждение одним нейроном другого осуществляется не током, как считалось повсеместно, а химическим посредником, как это предсказывал еще в 1924 г. Самой-

лов. К началу конгресса революционное открытие Кибякова уже получило подтверждение в лаборатории Генри Дейла в Лондоне, и эти результаты тоже увидели свет в широко читаемом английском «Физиологическом журнале» {11: 92—104}. Между сотрудниками Дейла и Кибяковым возник даже спор по относительно частному вопросу о природе вещества-переносчика, и самый предмет этого спора лучше всяких деклараций утверждал необратимость перемен, ожидающих нейрофизиологию.

Отмахнуться от новых фактов было уже невозможно. Но готовности к переменам еще не было, о чем свидетельствует характер дискуссий, которые велись на заседаниях конгресса между ведущими нейрофизиологами мира.

Наши гости, супруги Л. и М. Лапики (Париж), — писал вскоре после окончания конгресса академик А. А. Ухтомский, — представили доклад, в особенности интересный для нашей школы, поскольку ряд физиологических субстратов в порядке возрастающей лабильности оказывается параллелен ряду тех же субстратов в порядке снижающейся хронаксии. В настоящее время протекает спор между школою Лапика и британскими физиологами о том, существует ли в самом деле изохронизм в участниках физиологического проведения и должен ли он существовать, дабы это проведение вообще было возможно. Физиологи Сорбонны говорят: «да», англичане говорят: «нет»... Наша школа устанавливает факты и условия усвоения *ритма* тканями, и для нее понятно, где кроется корень кажущейся альтернативы: в действительности изохронизм проводящих участков не предшествует, а *устанавливается* в них на ходу текущей реакции {10: 54—55}.

О чем трактует этот текст, для понимания которого современному нейробиологу уже требуется переводчик (а ведь употребленные в нем ныне забытые понятия выражали господствовавшие идеи того времени!), итак, о чем речь? Уважаемые школы спорят об условиях электрического перехода возбуждения с одного «участника физиологического проведения» на другой. Сорбоннская школа описывает их так, британская — эдак, отечественная утверждает, что может примирить оба объяснения. А в действительности и объяснять нечего, нет такого явления в природе.

Но это осознали немногие. И пока на парадных заседаниях конгресса Лапик пикируется со своими британскими оппонентами, а академик Ухтомский пытается примирить тех и других с универсальных позиций школы Введенского, в одной из лабораторий ИЭМа собираются, чтобы посмотреть эксперимент А. В. Кибякова, те, кому предстоит искать пути в альтернативную нейрофизиологию. У них тоже свой спор, о котором говорилось выше.

Бывший в числе собравшихся М. Я. Михельсон, в ту пору — молодой фармаколог, через много лет вспоминал:

Присутствовали Фельдберг, Гэддум, Кеннон, Бак, и, насколько я помню, Лёви тоже был. Демонстрация не удалась. Алексей Васильевич очень волновался. Он перебрал несколько кошек, бракуя их вены, потом начал препаровку, но не смог наладить собирание оттекающей жидкости. Иностранные гости вели себя очень деликатно {11: 105}.

(Деликатность гостей, по крайней мере некоторых из них, Михельсон сильно преувеличивал; приписывая себе впоследствии честь открытия, сделанного Кибяковым, англичане вели себя далеко не деликатно {12}.)

Демонстрация не удалась, но тогда, в 1935 г., это уже не имело значения: факты, позволившие позже развить концепцию химического синапса, уже существовали, уже были в физиологии люди, которые в этом разбирались.

Вместе с тем существовал способ не замечать новых фактов, не придавать им значения. Этот способ можно назвать даже общепринятым, потому что к нему прибегало большинство физиологов того времени. Некоторое представление о нем может дать еще один отрывок из уже цитированного произведения — брошюры, в которой академик А. А. Ухтомский дал аналитический отчет о работе конгресса.

«На конгрессе, — писал Ухтомский, — присутствовал известный Отто Лёви (Грац), с открытия которого в самом начале 20-х годов встала на очередь новая обширная область физиологической проблематики: нервно-гуморальные связи и соотношения в организме» {12: 32}. Сделав по поводу этой новой проблематики несколько дельных замечаний, академик Ухтомский тут же и отказывает «гуморальным факторам», т. е. медиаторам, в том, что они включены в механизмы нервной деятельности. Вот слова Ухтомского, которые заслуживают особенного внимания:

Гуморальные факторы возбуждающего и тормозящего взаимодействия между органами не заменяют и не исключают собою вполне самостоятельного значения собственно нервных (эксцитаторных) факторов возбуждения и торможения. Они создают лишь более или менее благоприятную *подготовку* субстратов для того, чтобы пришедшие нервные импульсы, найдя соответствующую лабильность в станции назначения, дали соответствующую ей реакцию {12: 32}.

Смысл сказанного вполне ясен: «собственно нервные факторы» — это одно, а «гуморальные факторы» — совсем другое, но и им нашлось какое-то утешительное место, хотя бы и за пределами физиологии нервной системы. В самом деле, мирно покончив с «гуморальными факторами», т. е. определив им функцию подготовителей субстрата, акад. Ухтомский переходит к следующему разделу, название которого говорит о том, что теперь-то речь пойдет о физиоло-

гии нервной системы. В нее — в физиологию нервной системы — медиаторы в 1935 г. еще не допускались.

Такой была нейрофизиология в период, когда Коштоянц прекратил свои прежние занятия и вместе с сотрудниками обратился к химической основе нервной деятельности.

Экспериментальные подходы, теоретические обобщения

Благодаря особенностям исходных позиций, о которых говорилось выше, концепция Коштоянца была оригинальной с самого начала, даже априорно: это была *биологическая* концепция нервной системы, представление, которое лучше всего выражается словом «нейробиология». Однако в начале пути ясными для Коштоянца были только общие подходы. Предстояло самое трудное, но и самое интересное — наполнить общее представление конкретным содержанием.

Из сказанного очевидно, что нейробиологическая концепция Коштоянца должна была развиваться в течение всего периода его работы в этой области. Так оно и было: концепция развивалась, в нее с течением времени включались новые элементы, она пополнялась, детализировалась, этот процесс не закончился со смертью ученого.

Первые эксперименты по химизму нервных процессов. Как уже отмечалось, работы, специально посвященные изучению медиаторов, лаборатория Коштоянца впервые опубликовала в 1936 г. Доклады Коштоянца на XV Международном физиологическом конгрессе в 1935 г. и тем более на V Всесоюзном съезде в 1934 г. были еще посвящены другим темам (доклад 1934 г. был, впрочем, примечателен в том смысле, что на нем «впервые с трибуны Всесоюзного съезда физиологов прозвучал призыв к развитию исследований в области эволюционной физиологии») {13: 59}. Но в исследованиях этого предшествующего периода можно обнаружить элементы того, что позже стало для Коштоянца главным.

В частности, в одной из работ, опубликованных в 1934 г. (это статья Х. С. Коштоянца и В. А. Мужеева, посвященная анализу иордановской задачи о регуляции мышечного тонуса виноградной улитки нервным узлом), мы встречаем знаменательную фразу, как бы предвосхищающую экспериментальные приемы, которые вскоре займут важное место в исследованиях Коштоянца.

Вот как оцениваются в статье литературные данные по биохимии мышечных белков:

Итак, существует интимная связь между биохимическими процессами, протекающими в мышцах, и структурным состоянием их. В свете этих данных наме-

чается и путь к пониманию механизма действия, допустим, подглоточного узла на периферический тонус через изменение биохимических процессов обмена мышц [44: 125].

Здесь замечательным образом совмещаются подходы, воспринятые Коштоянцем от его учителей. Объект (виноградная улитка) и препарат (подглоточный комплекс ганглиев, связанный с мышцей) взяты у Иордана. «Путь к пониманию механизма действия», о котором написано в статье, напротив, для Иордана чужд, но он близок к тому, что делалось у И. П. Разенкова, руководившего Коштоянцем в годы его аспирантуры. Об этих исследованиях Разенкова до сих пор не говорилось, а они заслуживают упоминания.

Как писал сразу после XV Международного физиологического конгресса И. А. Аршавский, «проф. Разенкову принадлежит заслуга постановки проблемы нейрогуморальной регуляции у нас в Союзе. Начав с частного вопроса химической регуляции желудочных желез, школа проф. Разенкова подошла в настоящее время к решению целого ряда общепфизиологических задач. В частности, Разенковым обнаружен факт гуморальной передачи нервной импульсации для желудочных желез и *pancreas*'а ... Однако такие специфические вещества рассматриваются И. П. Разенковым всего лишь как частный случай регуляции, причем акцент делается на исследовании всего многообразия химизма, наблюдающегося как в синапсах, так и при деятельности эффекторов» [14: 40]. Здесь важно уточнить, что речь идет не о центральных синапсах, т. е. не о механизмах межнейронных взаимодействий, а лишь о нейроэффекторных соединениях, интерес к которым был привлечен открытием Отто Лёви.

Уже в ранней работе Коштоянца и Мужеева, о которой только что шла речь, авторы стремятся нащупать такую форму эксперимента, которая позволила бы найти связь между регуляторным влиянием нерва и химизмом эффектора. Конкретно, в этой работе сделана попытка изменить предсказуемым способом метаболизм мышцы (отравление монойодацетатом) и сравнить иордановскую кривую растяжения отравленной мышцы в условиях сохранения и удаления центральных ганглиев.

Модель еще плоха, результаты трудны для интерпретации, но схема будущих экспериментов уже налицо. Через 12 лет в той же лаборатории в сходном по логике эксперименте будет получено снятие сулемой тормозящего действия ацетилхолина на изолированное сердце лягушки [184], и эта модель позволит существенно продвинуться в анализе механизма синаптической передачи: будет выделен постсинаптический рецептор, будет впервые осуществлена реакция между медиатором и рецептором *ин витро* и т. д. Прообраз этих успешных исследований явно виден в ранней работе, напечатанной в 1934 г.

Медиаторы беспозвоночных. В первых работах Коштоянца и его сотрудников, посвященных химизму нервных процессов и появившихся в 1936 г.,

преобладали работы по «химической передаче нервного возбуждения» у беспозвоночных («О холинэстеразе у беспозвоночных животных», «О способе действия ацетилхолина... у беспозвоночных животных», «Об адреналиноподобных веществах в организме беспозвоночных животных» — таковы названия этих первых сообщений). Обращение к беспозвоночным было понятным в свете сформулированного Коштойянцем эволюционного подхода к изучению физиологических функций.

В 30-х гг. медиаторами беспозвоночных во всей мировой науке, кроме Коштойянца, занимался только один человек — бельгийский фармаколог З. Бак. Трудami этих двух пионеров была создана огромная, ныне обширно развившаяся область — сравнительная физиология синаптических процессов.

Ранние работы Коштойянца и Бака по медиаторам беспозвоночных имели значительное сходство: каждый из исследователей проявлял интерес к разным группам беспозвоночных, каждый старался получить для своих объектов доказательства существования обоих известных в те годы медиаторных механизмов, холинергического и адренергического. На этом сходство кончалось.

Бак не был биологически образованным человеком. Скорее, наоборот, он был весьма малограмотен в биологии. Книга Бака «Химическая передача нервного импульса» (1974), переведенная на русский язык (М.: Мир, 1977), дает тому замечательные свидетельства. Так, Бак мог написать, что данные о наличии холинергической передачи у кольчатых червей «подтверждают взгляды классических зоологов, считающих, что между кольчатыми червями и позвоночными имеется тесная связь» (с. 88). Бак простодушно рассказывал об источниках своих филогенетических познаний: «Я вспоминаю, что мой учитель зоологии Август Ламеере считал, что иглокожие тесно связаны с кольчатыми червями» (с. 89). «Зоологи считают личинок асцидий близкими к головастикам амфибий, поскольку они тоже имеют дорсальную хорду», — читаем на той же странице, и т. п.

Вместе с тем Баку принадлежит продуктивная мысль, что объект для каждой конкретной задачи нужно выбирать из всего животного царства, не ограничиваясь кругом лабораторных животных. Ему, например, в 1935 г. впервые удалось выделить из нервной ткани чистый кристаллический ацетилхолин, так как была подобрана подходящая для этой цели ткань — мозг осьминога.

В отличие от Бака, Коштойнец, изучая медиаторы беспозвоночных, преследовал теоретические цели. Из данных о наличии у представителей разных зоологических типов одинаковых медиаторов Коштойнец извлек важнейшее обобщение — *принцип изохимизма синаптических механизмов* у всех животных, обладающих нервной системой. Следовательно, считал Коштойнец, химические механизмы нервной деятельности унаследованы нервной системой от донервных механизмов регуляции.

О том, насколько впереди других был Коштоянц в этом вопросе, свидетельствует многое. Вот что, например, уже в начале 60-х гг. писал один из видных английских специалистов в области физиологии беспозвоночных Д. М. Росс, выражавший принятую оценку: «После открытия медиаторов у позвоночных сравнительные физиологи пытались установить существование подобных химических передатчиков у беспозвоночных. В основном результаты были неутешительны... В ряде случаев нет убедительных доказательств существования химической передачи в нервных окончаниях... Можно заключить, что нет еще ясности в вопросе о закономерности распространения химических передатчиков в мире животных» {15: 284, 286}.

Для Коштоянца доступные данные оказались достаточными, и он имел ясное понимание вопроса уже к концу 30-х гг. Это можно было бы объяснить особой талантливостью, но очевидна и более реальная причина. Другие авторы не выходили за рамки эмпиризма и, следовательно, рассматривали каждый случай передачи изолированно, что требовало, в их понимании, всей полноты критериев, позволяющих судить о медиаторной функции вещества. Коштоянц опирался на опыт общей биологии, т. е. рассматривал явление в свете широкой картины сходных явлений. Судить о медиаторной функции вещества ему помогало то, что он интуитивно следовал так называемому правилу прецедента, ныне ставшему принятым; согласно этому правилу достаточно, чтобы медиаторная функция вещества была строго доказана для одного случая передачи, во всех остальных случаях можно опираться на какой-либо руководящий признак. Именно так и поступал Коштоянц.

Правильность принципа изохимизма полностью подтверждается данными, которыми нейробиология располагает сегодня. Хотя список известных науке медиаторных веществ неизмеримо вырос по сравнению с 30-ми гг., изучение различных беспозвоночных позволяет заключить: да, действительно, наборы медиаторных веществ поразительно сходны в разных зоологических группах. Замечательно, что Коштоянц сумел извлечь это знание из скудных результатов, доступных на заре сравнительной физиологии медиаторов. Оказавшись впереди других физиологов в оценке этой стороны реальности, он получил возможность перейти к новым задачам, которые другими в то время еще не ставились.

«Донервные медиаторы». Другой задачей, которой Коштоянц с самого начала придавал первостепенное значение, было получение экспериментальных данных, которые свидетельствовали бы о том, что химические механизмы нервной деятельности действительно унаследованы нервной системой от предшествующих механизмов регуляции. В этом вопросе мыслимы два экспериментальных подхода — сравнительный и онтогенетический. Коштоянц уделил должное внимание каждому из них.

Среди безнервных организмов особенно привлекательным объектом были для него простейшие. Еще в 1936 г., одновременно с первыми статьями, посвященными медиаторам беспозвоночных, Коштоянц напечатал работу «О химических факторах возбуждения у одноклеточных организмов» [83]. Из этого видно, что обращение Коштоянца к предыстории нервных процессов диктовалось теми же априорными соображениями, что и обращение к беспозвоночным.

Насколько большое значение придавалось Коштоянцем уже в 50-е гг. сравнительным данным о регуляторных механизмах активности, полученным на безнервных механизмах, можно судить по его книге «Сравнительная физиология нервной системы», являющейся вторым томом «Основ сравнительной физиологии» (1957). Вся третья глава этой книги посвящена безнервным организмам. Материалы, включенные в эту главу, позволяют проследить, как упорно и последовательно велся в этот период коллективом сотрудников Коштоянца поиск модели, которая позволила бы удовлетворительно исследовать эту задачу. По публикации М. Ф. Поповой 1952 г. мы видим, что начальной моделью был гальванотаксис парameций (позже эта модель использовалась также Н. А. Смирновой и Н. Н. Кокиной). В середине 50-х гг. испытывались возможности некоторых других моделей: Н. А. Смирнова работала с движением протоплазмы в листьях растения (элодеи), М. Ф. Попова — с амeбами. Коштоянц детально анализирует в этой главе всю доступную литературу, «выуживая» из нее в конечном счете модель, которая в дальнейшем дала в его руках наиболее успешные результаты. Речь идет об опубликованной в журнале Токийского университета работе, автор которой в условиях микроэлектродной регистрации мембранного потенциала исследовал вызванную ионами калия реверсию ресничных биений у паразитической инфузории из кишечника лягушки.

Пример этот в высшей степени характерен для стиля работы Коштоянца. Имея в виду собственные научные интересы, отличавшиеся большим постоянством, он был очень внимателен к тому, что делалось в других лабораториях мира, и всегда был готов подключить к своим исследованиям любое новое достижение — как методическое, так и идейное. В данном случае в обилии работ по физиологии безнервных организмов ему показалась перспективной именно эта статья.

Модель была не только быстро освоена, но и существенно улучшена на кафедре физиологии МГУ: Н. Н. Кокина применила тонкие и гибкие капиллярные микроэлектроды, которые позволили регистрировать электрическую активность опалины (так называется эта инфузория) в условиях свободного плавания. Новые методические возможности открыли перед Коштоянцем перспективу углубления исследований по проблеме химических механизмов

поведения простейших — проблеме, к которой он всегда проявлял живой интерес.

Специалисты-нейрофизиологи (даже те из них, кто работал в области физиологии медиаторов) относились к этим исследованиям Коштоянца с некоторым недоверием, порой даже с насмешкой. С позиций рутинной нейрофизиологии обращение к «нейрохимии простейших» выглядело как наивность или чудачество. В самом деле, Коштоянц давал повод к такому отношению тем, что вел себя не по принятым правилам.

Так, в мае 1959 г. в США состоялся крупный международный симпозиум «Торможение в нервной системе и гамма-аминомасляная кислота»; естественно, что все участники симпозиума представили доклады по нейрохимии или нейрофизиологии синаптического торможения. Коштоянц, получивший приглашение на симпозиум, мог бы, в принципе, тоже представить «нормальный» доклад: в этот период на кафедре Б. А. Ташмухамедовым выполнялись интересные микроэлектродные исследования на одиночном нейроне (рецептор растяжения ракообразных и насекомых) по роли гамма-аминомасляной кислоты и бета-аланина в синаптическом торможении; доклад на эту тему хорошо гармонировал бы с рядом похожих сообщений, авторы которых использовали такую же модель. Однако Коштоянц представил симпозиуму иллюстрировавшийся фильмом и осциллограммами доклад на тему «Эффект бета-аланина и гамма-аминомасляной кислоты на биоэлектрическую активность у инфузорий».

Дискуссия, развернувшаяся по этому докладу, и публикация текста доклада и дискуссии в трудах симпозиума, несомненно, привлекли внимание многих исследователей к этому нетривиальному аспекту физиологии медиаторов.

В современном обзоре на эту тему, опубликованном через два десятилетия после смерти Коштоянца, мы можем теперь прочитать:

Сомнения по этому поводу высказывались неоднократно, но работы последних 10—15 лет, выполненные с применением новейших методик, уверенно доказали существование действующих нейротрансмиттеров у простейших. У *Tetrahymena pyriformis* определены ацетилхолин, адреналин, норадреналин и серотонин, а также ферменты, которые их синтезируют и разрушают. Фармакологические данные также указывают на наличие специфической чувствительности инфузорий к холино-, адрено- и серотонинолитикам, что указывает на возможность какой-то функциональной роли соответствующих нейротрансмиттеров у инфузорий [16].

Успешное современное развитие этого направления исследований, начатого Коштоянцем еще в 1936 г. на основании чисто теоретических предпосылок,

говорит, конечно, об их плодотворности. О том же свидетельствует и другой рассмотренный пример — изучение медиаторов беспозвоночных. Но не следует думать, что правильные исходные позиции — это нечто самодостаточное, некая панацея, автоматически решающая за исследователя все вопросы. Это, конечно, не так. Не дали четкого результата и не получили дальнейшего развития отдельные попытки Коштоянца изучить химическую основу явлений возбудимости у растений, и ситуация в этой области остается неясной до настоящего времени.

Вопрос о сфере действия и о форме реализации закономерности, даже когда она правильно осознана в общем, решается лишь конкретными исследованиями. Поэтому Коштоянец придавал большое значение широким поисковым исследованиям, сознавая, что далеко не каждое из них позволит нащупать перспективный путь.

Сказанное непосредственно относится к другому важнейшему аспекту изучения «донервных медиаторов» — онтогенетическому. Здесь поиски удачной модели были особенно длительными, но зато конечный успех оказался весомым и привел, по сути дела, к рождению новой области эмбриофизиологии.

Утверждение нейрохимических и нейрофармакологических подходов к изучению механизмов развития зародыша обоснованно связывают с именем Г. А. Бузникова, который более других сделал в этой области. Главные события произошли здесь уже после смерти Коштоянца. Они детально описаны в книге Г. А. Бузникова «Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития» {18}. Эта книга и серия статей, опубликованных Бузниковым и соавторами в международных журналах, привлекли интерес многих зарубежных ученых к домедиаторным регуляторным функциям тех веществ, которые были известны лишь в роли синаптических передатчиков. Но хотя главные события, как уже сказано, произошли после смерти Коштоянца, Г. А. Бузников справедливо отмечает в названной книге, что они стали возможными благодаря длительной поисковой работе, которая, оставшись во многом незамеченной, велась еще при Коштоянце.

Естественно, что незамеченными остались и останутся те поиски, которые оказались неудачными. Тот же Г. А. Бузников, будучи в 1953—1956 гг. аспирантом Коштоянца, применял химические подходы к изучению эмбрионального развития рыб; позже он вместе с Б. Н. Манухиным работал на курином зародыше. Периодически то или иное эмбриофизиологическое исследование осуществлялось другими сотрудниками Коштоянца. Эти работы решали свои частные задачи, но не давали намека на возможность прорыва к решению сверхзадачи — связать механизмы нервной деятельности с предшествовавшими регуляторными механизмами.

Перспектива такого прорыва наметилась лишь летом 1958 г., когда, работая на Беломорской биологической станции МГУ, Г. А. Бузников и Б. Н. Ма-

нухин исследовали эмбриональное развитие некоторых морских беспозвоночных.

Даже и в этом случае значительная часть поисковых исследований оказалась бесперспективной. Приведем в качестве примера исследование Бузниковым холинэстеразы развивающихся зародышей голожаберных моллюсков; публикуя результаты этого исследования {17}, автор в заключение писал, что они «не противоречат существующим взглядам о роли ферментной системы “ацетилхолин — холинэстераза” в становлении функций нервной системы» {17: 725}. Действительно, результаты не противоречили идее, которой был предан руководитель работы, Коштоянц, но и не позволяли существенно продвинуться вперед в этом направлении.

Удача ожидала исследователей при проверке на том же объекте (развивающихся зародышах голожаберных моллюсков) эффектов серотонина. (Работы, имевшие целью доказать медиаторную функцию серотонина у моллюсков, также велись в этот период в лаборатории Коштоянца.) Оказалось, что серотонин существенным образом влияет на эмбриональную моторику зародыша моллюска еще до возникновения нервной системы. Бузников и Манухин показали, что серотонин синтезируется зародышем моллюска на донервных стадиях развития, т.е. действительно является эндогенным регуляторным агентом.

Эти результаты были оценены Коштоянцем как исключительно важные: *принцип смены функции медиаторного вещества*, который до получения этих данных постулировался априорно, получил прямое экспериментальное подтверждение. Коштоянц счел необходимым опубликовать эти результаты в международном физиологическом журнале. Статья, ставшая одной из последних публикаций Коштоянца, вышла от имени трех авторов — его самого, Г.А. Бузникова и Б.Н. Манухина [383].

Очень быстро оказалось, что найденная модель действительно весьма перспективна: Г.А. Бузникову с помощью фармакологических приемов удалось получить свидетельства регуляторной роли серотонина на еще более ранней стадии развития моллюска, а именно в самом процессе дробления яйца. Результаты этих экспериментов, опубликованные в 1963 г. {17: 1270—1272}, открыли начало большой серии исследований. Данные, полученные Г.А. Бузниковым и его сотрудниками на зародышах моллюсков и иглокожих, позволили ему уже в монографии 1967 г. следующим образом развить и конкретизировать принцип смены функций медиаторов, вытекающий из теоретической установки Коштоянца: вещества, о которых идет речь, «первоначально выступают как своеобразные эмбриональные гормоны — регуляторы клеточных процессов раннего эмбриогенеза. Далее эти вещества... приобретают роль локальных гормонов, участвующих в регуляции и поддержании эмбриональной моторики, а может быть, и других специализированных фи-

зиологических процессов раннего эмбриогенеза. И, наконец, эти вещества становятся медиаторами нервной системы и (или) гормонами эндокринных желез» {18: 229}.

Родившись в нашей стране, эта область эмбриофизиологии ныне привлекает внимание многих зарубежных ученых. Некоторые аспекты этой проблемы сейчас настолько хорошо разработаны, что посвященные им обзоры литературы включают многие десятки источников. Такова, например, обзорная статья американской исследовательницы Лаудер, посвященная морфогенетическим функциям нейротрансмиттеров в развитии головного мозга {19}. Статья, удостоенная международной премии, начинается следующими знаменательными словами:

Гипотеза, что те или иные нейротрансмиттеры могут играть функциональную роль в процессах развития, до того как в ходе эволюции или онтогенеза устанавливается их нейротрансмиттерная функция, появилась благодаря данным о наличии этих веществ у примитивных организмов и на ключевых фазах эмбриогенеза и нейрогенеза у высших организмов {19: 121}.

Хотя имя Коштойнца в этом обзоре (как и в большинстве современных исследований по этой проблеме) не названо, историку науки не представит труда проследить, каким образом в действительности появилась и сама гипотеза, и упомянутые данные «о наличии этих веществ у примитивных организмов и на ключевых фазах эмбриогенеза».

Множественность медиаторов. Из того взгляда на происхождение медиаторов, которого придерживался Коштойнец, естественно вытекало, что медиаторных веществ может быть достаточно много — по крайней мере так же много, как веществ, выполняющих регуляторные функции у безнервных организмов. Понятно, что Коштойнцу был свойствен интерес к исследованиям, обещавшим открытие нового медиатора. В коллективе его сотрудников регулярно велась работа в этом направлении.

В 30-х гг. вопрос о множественности медиаторных веществ решался по-разному разными исследователями. Большинство из них придерживались гипотезы двух механизмов — холинергического и адренергического. Один медиатор считался антагонистом другого, поэтому гипотеза двух медиаторов казалась привлекательной. В течение долгого времени принималось за твердый факт, что в периферических нейроэффекторных соединениях функционируют только эти два механизма. Допустимость третьего признавалась некоторыми исследователями только для сенсорных нейронов.

После того как химическая гипотеза синаптической передачи была распространена на мозг, на него распространили и господствовавшую идею об ограниченном числе медиаторов: одни исследователи полагали, что в ней-

ронных сетях мозга имеет место чередование холинергического и адренергического механизмов, другие добавляли к этому гипотетический медиатор чувствительных нейронов, третьи, как Отто Лёви, выражали уверенность, что в мозге функционирует только один медиатор (Лёви даже в 50-х гг. говорил, что этим единственным медиатором мозга окажется ацетилхолин).

Вместе с тем еще в 30-х гг. имелись (правда, в очень небольшом числе) исследователи, которые придерживались гипотезы множественности медиаторов. Коштоянц в своем отношении к этому вопросу не был одинок и не был оригинален, такое представление существовало до того, как он включился в изучение медиаторов. В 1935 г. на XV Международном конгрессе физиологов о возможной множественности медиаторов говорил в своем пленарном докладе Уолтер Кеннон. Комментируя это место доклада Кеннона и аналогичное высказывание известного сравнительного физиолога Г. Паркера, академик А.А. Ухтомский иронизировал: «Продолжая эту логику, нам придется для каждого отдельного случая гуморальной передачи нервного импульса допускать свой особый медиатор» {10: 27}. Как уже отмечалось, Ухтомский вообще не признавал химической гипотезы и отводил медиаторному веществу лишь вспомогательную роль в механизме синаптической передачи; но и эту вспомогательную функцию он почему-то был склонен признать лишь для пары веществ.

Те, кто признавал множественность медиаторов, делали это по разным соображениям. Кеннон ставил вопрос о множественности вынужденно, не видя другого способа объяснить наблюдавшиеся различия симпатических (или парасимпатических) эффектов. В действительности Кеннон был не прав, его гипотеза «симпатинов», как теперь известно, была ошибочной, те же экспериментальные данные можно было объяснить, не прибегая к предположению о множественности медиаторов, которой в этом конкретном случае не было. Но, как иногда случается в науке, ошибка стала поводом к правильному, в принципе, предположению.

Для Коштоянца гипотеза множественности медиаторов была привлекательна потому, что она гармонировала с его биологическим пониманием нервной системы. Это были совсем другие основания рассчитывать на успех в поиске новых медиаторов.

Выделяются два крупных цикла работ, посвященных «кандидатам в медиаторы».

Одним из кандидатов, заинтересовавших Коштоянца, был гистамин. Статьи, свидетельствующие об упорных попытках доказать нейротрансмиттерную функцию этого биогенного амина, публиковались с 1945 г., их авторами, наряду с Коштоянцем, были Д.Е. Рывкина и Р.Л. Митрополитанская. Сейчас несомненно, что эти попытки велись в правильном направлении: медиаторная функция гистамина признана теперь для мозга млекопитающих,

а у некоторых беспозвоночных (аплизия) даже идентифицированы гистаминергические нейроны. Но правильный выбор кандидата не давал гарантии успеха. Получить уверенные доказательства медиаторной функции гистамина Коштойянц и его сотрудники не смогли, как это не удалось и зарубежным современникам Коштойянца, пытавшимся решить ту же задачу. Методы, позволившие ее решить, появились гораздо позже.

Значительно успешнее был цикл исследований, в котором Коштойянц привлек внимание своих сотрудников к другому кандидату — серотонину. В этом случае работа завершилась важным и приоритетным результатом: на нейроэффекторной системе сердечный нерв — сердечная мышца улитки были выполнены все необходимые критерии, требующиеся для признания серотонина передатчиком возбуждающих нервных влияний на сердце; это было первым доказательством медиаторной функции серотонина. Но работа, с большим размахом начатая при жизни Коштойянца, получила удачное завершение уже после его кончины.

Первым свидетельством интереса Коштойянца к серотонину является небольшая и почти не содержащая собственных результатов статья, появившаяся в 1957 г. в Известиях Академии наук Армянской ССР [340]. Коштойянц приводит в этой статье свои старые, 20-летней давности, данные о чувствительности разных органов улитки, в том числе сердца, к медиаторным веществам и в этом контексте излагает литературные данные о высокой чувствительности сердца ряда моллюсков к серотонину; он сообщает также о том, что проверил и подтвердил эти результаты в опытах, проведенных совместно со студентом (ныне доктором биологических наук) О. А. Гомазковым.

Важные ранние данные были получены американским нейробиологом Джоном Уэлшом, который довольно подробно рассказал об этом этапе истории серотонина {20}. До исследований Уэлша серотонин, обнаруженный сначала в энтерохромаффинных клетках кишечника, а затем и в сыворотке крови, интересовал исследователей только как гормон: ему приписывали участие в регуляции сосудистого тонуса, чем и объясняется название вещества. В 1952 г. серотонин, за год до того синтезированный одной из химических фирм, случайно оказался в распоряжении Уэлша. Уэлш, давно уже занимавшийся изучением действия ацетилхолина на сердце двухстворчатых моллюсков, попробовал, как действует на него серотонин, и обнаружил сильный стимулирующий эффект. Естественным следующим шагом было посмотреть, содержится ли серотонин в ганглиях моллюсков. Результат проведенного исследования оказался положительным, уже в 1953 г. он был опубликован в виде кратких тезисов, а в 1957 г. появилась большая статья Уэлша, в которой серотонин был назван кандидатом на роль медиатора кардиостимулирующего нерва моллюсков {21}.

Уместно напомнить, что одновременно с этими первыми исследованиями серотонина у моллюсков появились данные о том, что серотонин имеет-

ся в мозге млекопитающих и что его распределение по отделам мозга весьма неравномерно. Бетти Тварог, бывшая одним из авторов этих исследований, в последующие годы много и плодотворно изучала медиаторную функцию серотонина на двусторчатых моллюсках: по-видимому, уже в середине 50-х гг. наиболее прозорливыми исследователями понималось, что данные о серотонине, полученные на моллюсках, имеют значение для физиологии мозга млекопитающих.

Обе группы литературных данных могли сыграть роль в том, что Коштоянц так остро и непосредственно заинтересовался кандидатурой серотонина. Начиная с 1957 г. к изучению серотонина им была подключена целая группа аспирантов и студентов-дипломников МГУ. Уже в 1959 г. была закончена и защищена кандидатская диссертация на тему «Сравнительный анализ физиологической роли серотонина в нервной системе»; ее автором был аспирант из КНР Фан Тянь-ци. К сожалению, опубликована была только небольшая часть результатов этого крайне интересного исследования, а именно некоторые из результатов, полученных на лягушке [22]. Богатейшие данные по действию серотонина на наземных и морских моллюсков, а также на морских аннелид сохранились только в самой диссертации и автореферате. В частности, было впервые определено содержание серотонина в ганглиях виноградной улитки, было показано, что эффекты серотонина на локомоторный аппарат и сердце улитки различны в разные сезоны и что серотонин играет важную роль в регуляции процессов перехода улиток от спячки к активному состоянию и т.д. Эти результаты полностью подтвердились в 70-е гг.

В своих совместных экспериментах с итальянским студентом Пьетро Вольпе (ныне профессором, работающим в Неаполе), в которых был использован полуинтактный препарат виноградной улитки [388], Коштоянц получил дополнительные свидетельства того, что серотонин активирует моллюска, вызывая у него то, что Коштоянц обозначил как «реакцию пробуждения» [372, 381]. С этим циклом исследований тесно связаны уже упоминавшиеся эксперименты Бузникова и Манухина по действию серотонина на моторику развивающихся моллюсков.

Дальнейшее продолжение работы по изучению роли серотонина в нервной системе виноградной улитки было поручено Коштоянцем аспирантке из Венгрии Каталин Рожа. Защита этой диссертации происходила уже через полгода после смерти Коштоянца. Вернувшись на родину, Каталин Рожа довела работу до желанного конца. Сначала совместно с физиологом из ГДР Кристой Грауль (также ученицей Коштоянца) она получила важные фармакологические доказательства того, что медиатор стимулирующих влияний сердечного нерва улитки является серотонином [23]. Через два года, в 1966 г., вместе с биохимиком Л. Переньи К. Ш.-Рожа выполнила недостающий критерий накопления: стимулирующий фактор, выделяющийся при возбужде-

нии сердечного нерва улитки, был химически идентифицирован как серотонин [24].

Так, к списку признанных медиаторов прибавилось еще одно вещество. Позже оказалось, что оно необходимо для нормального функционирования огромного разнообразия нейронных систем. Серотонинергическим нейронам и синапсам только головного мозга млекопитающих посвящена огромная литература. В том, что это стало возможным, значительную роль сыграл коллектив исследователей, работавших под руководством Коштоянца.

В последний период жизни Коштоянц не раз обращался к теоретическим аспектам проблемы множественности медиаторов. Он затронул этот трудный вопрос и в своем последнем публичном выступлении — в Баховской лекции, выдвинув важную и новую мысль о *молекулярной эволюции медиаторных веществ*. Он отметил, что пора уже перестать обсуждать медиаторные вопросы на том уровне знаний, когда были известны лишь два медиатора. «На уровне современной сравнительной физиологии и биохимии нервной системы такая постановка вопроса ограничивает возможности эволюционного анализа рассматриваемой проблемы». В интересах эволюционного анализа важно ясно сознавать, что в механизмах межклеточной коммуникации

принимает участие целая система веществ, биосинтез которых осуществляется на основе трансформации разных аминокислот. Так, тирозин является основой образования адреналина, норадреналина, дофамина, тирамина.

Другие медиаторные вещества образуются на основе триптофана, холина, гистидина [391: 24].

Связав молекулярную трансформацию отдельных аминокислот с эволюцией нервной системы и с увеличивающейся благодаря этому множественностью медиаторов, Коштоянц сделал значительный шаг вперед по сравнению со своим прежним представлением о происхождении множественности. Если до того он связывал разнообразие медиаторов только с предсуществовавшим разнообразием донервных регуляторных веществ, то теперь поставил вопрос о дополнительном источнике разнообразия — трансформации медиаторных молекул в процессе эволюции нервной системы.

Эта новая мысль была высказана Коштоянцем в осторожной, но всё же достаточно ясной форме.

Механизм межклеточного взаимодействия. Вопрос о том, что собой представляет физиологический процесс, осуществляемый в нервной системе медиаторными веществами, решался Коштоянцем не так, как другими физиологами его времени. В решении этого вопроса, как и тех, которые нами рассматривались выше, Коштоянц исходил из биологической концепции, разработке которой он посвятил четверть века своей жизни.

Следует признать, что в этом плане Коштойяңц был (и, пожалуй, остается) особенно одинок. Принятием медиаторной гипотезы он, естественно, поставил себя вне профессионального сообщества физиологов нервной системы, которое эту гипотезу не принимало. Но и в среде медиаторщиков Коштойяңц занял собственную, особую позицию, которую можно назвать еретической, потому что в понимании Коштойяңца медиатор был совсем не тем же самым, чем он был для его кажущихся союзников.

Вот как об этом сказано в статье «Хачатур Сергеевич Коштойяңц», появившейся в «Физиологическом журнале СССР» к 60-летию ученого (черновик статьи, подготовленный «группой товарищей и учеников», был тщательно отредактирован юбиляром, поэтому статья может рассматриваться как важный источник оценки самим Коштойяңцем своих научных заслуг и обстоятельств своей жизни в науке):

Исходя из медиаторной теории и, в известной степени, в противовес ей, Х. С. Коштойяңц сформулировал в 1937 г. свою *энзимохимическую гипотезу возбуждения*. В отличие от медиаторной теории, в которой активному гуморальному агенту (типа ацетилхолина, адреналина и т. п.) отводилась роль передаточного звена между двумя системами, способными возбуждаться, он предложил рассматривать выделение такого агента в качестве одного из этапов непрерывного биохимического процесса, протекающего при непосредственном участии белков и ферментов и являющегося основой возбуждения (или торможения). Это был новый подход к пониманию нервных процессов [438: 103].

В этой самооценке есть некоторое преувеличение, касающееся даты формулирования гипотезы; но Коштойяңц, несомненно, прав, рассматривая исследования, которые велись еще в 1937 г., как прямой путь к высказанной позже теоретической схеме.

Тогда, в конце 30-х гг., Коштойяңцем был введен в практику нейрофизиологических исследований оригинальный методический прием — воздействие на звенья метаболизма, которые имеют отношение к синтезу медиатора. Ныне этот прием широко применяется как в экспериментах на животных, так и в клинике нервных болезней (например, использование L-ДОФА для лечения паркинсонизма, малотриптофановая диета при мигрени и т. п.), но тогда он был новым, возможно, не имевшим прецедента в литературе. Ингибирование определенных звеньев углеводного обмена вызывало в этих первых, пионерных исследованиях Коштойяңца блок холинергической передачи, трактованный как результат блокирования синтеза ацетилхолина [113].

Эксперименты, в которых ингибиторы биохимических реакций применялись как эффективное средство менять течение синаптического процесса, были, вне всякого сомнения, подсказаны общей исходной позицией Кошто-

янца — взглядом на механизмы нервной деятельности как на механизмы, унаследованные от донервных способов регуляции. Мысль Коштоянца была достаточно проста: у донервного организма регуляторный химический фактор должен действовать на метаболизм; в новых условиях, в нервной системе, это прошлое не могло остаться полностью забытым.

Успех ранних экспериментов укрепил уверенность Коштоянца в правильности занятой позиции, что позволило ему в 1950 г. сформулировать ее в виде развернутой гипотезы. Статья называлась «Энзимохимическая гипотеза возбуждения» [240]. Это название Коштоянец применял и в последующие годы, вкладывая в него главным образом разделительный смысл, т. е. отделяя этим термином свой взгляд на медиаторы от расхожего.

Необходимо хотя бы вкратце пояснить, в противовес какой медиаторной теории Коштоянец сформулировал свою «энзимохимическую» гипотезу.

В расхожем понимании медиатор является «передатчиком нервного импульса». Самое представление о нервной системе как о системе каналов, служащих для движения нервного импульса от органов чувств через центры к эффекторам, является представлением не естественно-научным, а мифологическим, о чем уже говорилось в этой главе. Современная, улучшенная версия этого представления восходит к известным книгам Дж. Эклса «Физиология нервных клеток» (1957 г., русский перевод 1959 г.) и «Физиология синапсов» (1964 г., русский перевод 1966 г.). В этой новой нейрофизиологической парадигме принят термин «химический синапс», до того в нейрофизиологии отсутствовавший, но дальше эпитета «химический» дело не пошло, химия как таковая в парадигме не представлена.

Иного исхода дискуссии между химической и электрической гипотезами синаптической передачи, видимо, не могло быть. В течение многих десятилетий из исследований, посвященных интимным механизмам нервной деятельности, вытраивались все подходы, кроме электрических. Инструментальные методы изучения этих механизмов целиком свелись к измерению электрических явлений. Не только методы, вся терминология, применявшаяся при описании нервных явлений, была взята из языка электрофизики. Никакого другого языка нейрофизиологи не знали, ничего другого делать не умели. Признав очевидное — существование химических межклеточных взаимодействий в нервной системе, Эклс и другие электрофизиологи изложили это явление на единственном языке, которым они владели. Тем самым они вышли из затруднительного положения, которое создалось в связи с поражением электрической гипотезы в ее борьбе с химической, вернее, считали, что нашли выход, и их уже далее не интересовало, пригоден ли язык электричества для описания исследуемого явления.

Такая нейрофизиология позволяет описывать поведение химического синапса, не называя медиатора и даже не зная его природы. Этой физи-

ологией нервной системы мы пользуемся до сих пор. Знания, касающиеся собственно химизма медиаторных процессов, используются прагматически, но не концептуально, в принципе, современная физиология способна обходиться и без них. Ей достаточно одного медиатора, ей непонятно, отчего их много, и не интересно знать, какой в этом смысл.

Революция в нейрофизиологии, подготовленная ранними прозрениями Самойлова, открытиями Лёви, Дейла, Кибякова и других, обернулась полуреволюцией, если не фарсом. Медиатор в современной нейрофизиологии остался химически безликим, он всего лишь связующее звено между электрогенезами двух клеток — пре- и постсинаптической.

Особенность позиции Коштоянца заключалась в том, что он продолжал настаивать на примате химических явлений в механизмах нервной деятельности и публично отказался солидаризоваться с той трактовкой медиаторов, которая всё более становилась общепринятой. В его понимании, медиатор связывает не электрогенезы, а *метаболизмы* клеток, и только этим путем в нужных (а вовсе не во всех) случаях может связывать и их электрогенезы.

Следует заметить, что, сознавая неразделенность своей идеи, т. е. свое идейное одиночество в сообществе исследователей нервной системы, Коштоянц отнюдь не находил в этом ничего плохого. Уверенность в правильности избранного пути придавала ему оптимизм. Он не замыкался в своей непризнанности, а стремился всеми возможными путями привлечь внимание к неизбежности биологических подходов, сделать их предметом обсуждения.

Вряд ли кто-нибудь лучше самого Коштоянца понимал, как велико расстояние между общими принципами и их реализацией в форме конкретных естественно-научных представлений. Энзимохимическая гипотеза была лишь формулировкой общего принципа, оставалось самое трудное — разобраться в нейробиологической реальности, выработать адекватный язык для ее описания и, наконец, описать ее на этом языке. Короче, оставалось создать альтернативную физиологию нервной системы. Эта задача остается нерешенной и сегодня, но кое-что в этом направлении удалось сделать еще при жизни Коштоянца.

В поисках пути решения этой задачи Коштоянц выработал для себя прием, который сегодня назвали бы скринингом. Чем бы ни занимались в его лабораториях, какие бы новые модели и методы ни испытывались, всегда имелись люди, у кого на рабочем столе Коштоянц мог в любую минуту найти препарат изолированного сердца лягушки — исходный, родоначальный препарат физиологии медиаторов. Так было в 30-х гг., так осталось и до последнего дня жизни Коштоянца. Взятое на канюлю сердце лягушки (если было нужно — с сохраненной иннервацией) было тем исходным тест-объектом, на котором Коштоянц постоянно, изо дня в день, проверял возможность реализации своего взгляда на механизм медиаторного процесса.

Многочисленные публикации разных лет, в которых отражена эта бесконечная поисковая работа, отражают лишь малую ее часть. Удачи были, конечно, редкими в сравнении с числом попыток. Но представившегося шанса Коштойаңц не упускал.

Одной из наиболее ярких и полноценно реализованных удач такого скрининга был эксперимент, в котором Т. М. Турпаев (ныне член-корреспондент АН СССР, а в тот день 1946 г. — аспирант Коштойаңца) проверил по предложению своего руководителя, как действует на этот тест-объект сулема. Случай заслуживает внимания. Отличаясь от многих сходных испытаний удачным конечным результатом, он в остальных отношениях был весьма типичным.

Попытаемся понять, почему для испытания была предложена сулема. Этот препарат (дихлорид ртути) в те годы, как и сейчас, применялся в качестве весьма активного антисептического (т. е. противомикробного) средства, про которое было к тому же известно, что оно высокотоксично. Вряд ли Коштойаңц знал про сулему что-нибудь кроме сказанного. Как вспоминает Т. М. Турпаев, Коштойаңца интересовало в тот период, как изменится ответ сердца на ацетилхолин в присутствии активных противомикробных препаратов, не одной лишь сулемы.

За этим интересом могло стоять примерно следующее рассуждение: в поиске антисептических средств медицина должна была отобрать вещества, эффективно блокирующие жизненно важные элементы метаболизма, в том числе и такие, которые могут быть общими для процессов регуляции у разных живых объектов. Такое рассуждение было бы естественным для Коштойаңца и могло им рассматриваться как достаточный повод для испытания антисептического средства на модели синаптической передачи.

Так или иначе, результат скрининга в данном случае оказался замечательным: обработанное сулемой сердце продолжало нормально сокращаться, но не отвечало ни на внесенный в канюлю ацетилхолин (что выяснилось с первой же пробы), ни на тормозные влияния блуждающего нерва (что можно было установить в тот же или на следующий день).

Шансов такого рода Коштойаңц, как уже сказано, не упускал. Работа по скринингу шла дальше своим чередом, ее вели другие члены коллектива, но Т. М. Турпаев должен был теперь целиком сосредоточиться на анализе полученного эффекта сулемы. Весь характер исследования должен был измениться. Если для работы по скринингу всегда была характерна некая легкость, произвольность, необязательность мотивировок, то на стадии анализа от исследователя требовались иные качества — методическая изобретательность, уважение к контролям, умение ставить хорошо мотивированные эксперименты. Т. М. Турпаев в полной мере обладал этими свойствами, что обеспечило успех работы.

Ее результаты составили предмет кандидатской, позже докторской диссертации Т. М. Турпаева и серии исследований других авторов, проведенных уже под его руководством; они детально изложены в монографии Турпаева «Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора» (М.: Изд-во АН СССР, 1962). Книга, как мы видим, вышла в свет на следующий год после кончины Коштойянца, она была прочитана им в рукописи, а все вошедшие в нее материалы были получены при его жизни.

Но уже на относительно ранней стадии этой успешно начавшейся работы, к началу 50-х гг., Коштойянец предпринял попытку осмыслить намечающиеся результаты. Это было им сделано в книге «Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция» [251].

Функциональные белки. Книга «Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция» появилась в 1951 г., т.е. уже на следующий год за статьей, в которой излагалась энзимохимическая гипотеза. Из сопоставления дат очевидно, что речь идет об очень ранней стадии наполнения конкретным смыслом этой рабочей гипотезы, в рамках которой медиаторное вещество переставало быть веществом внеклеточным и становилось участником двух метаболизмов — пресинаптического и постсинаптического. В глазах Коштойянца медиатор был функционально значимым продуктом метаболизма секретирующего нейрона (по его выражению, «продуктом функционального метаболизма нервной клетки») и одновременно тем фактором, который переводит на новые рельсы функциональный метаболизм постсинаптической клетки.

Уже на этой ранней стадии разработки гипотезы Коштойянец выдвинул чрезвычайно плодотворную мысль о том, что выполнение ключевых стадий синаптического процесса осуществляется специализированными «функциональными белками».

Несмотря на скудность доступных в то время экспериментальных данных (как собственных, так и почерпнутых из литературы), Коштойянец уверенно постулировал, что такие элементы синаптического процесса, как связывание медиатора при его депонировании для предстоящей секреции, связывание ионов кальция, необходимых при секреции, наконец, рецепция медиатора постсинаптической клеткой, выполняются особыми, специализированными для выполнения именно этой функции белками. Он считал, далее, что каждому такому функциональному белку свойственна способность обратимо менять свою структуру и что именно это свойство лежит в основе циклически повторяющегося выполнения белком его функции. Изложение и аргументация этих мыслей и составляют, собственно говоря, содержание рассматриваемой монографии.

Вряд ли нужно доказывать, что все перечисленные соображения оказались пророческими. И рецепторные белковые молекулы, и кальций-связываю-

щие белки, и специальные пептиды секреторных везикул, обеспечивающие накопление низкомолекулярных трансммиттеров в секреторных везикулах, — всё это в наши дни повсеместно изучается, всё входит в состав современной науки. Общеприняты и представления о конформационных изменениях молекулы, лежащих в основе функционирования названных и многих других известных в наши дни функциональных белков нервной ткани. Но как же бедна была фактическая база, позволившая Коштоянцу понять это в 1951 г., задолго до мировой науки! Как немногочисленны и уязвимы наблюдения! Каждое из них, казалось бы, неспособно выдерживать и малейшего возражения. Книгу Коштоянца любопытно прочитать хотя бы ради того, чтобы воочию убедиться в этой бедности.

Сила книги, как нам понятно «задним умом», в том, что каждый эксперимент, жалкий, если его рассматривать изолированно, рассматривался Коштоянцем в его отношении ко всем другим, совокупно, и все вместе они ставились в еще более широкий контекст достижений биологических наук. Даже самая идея функциональных белков была почерпнута Коштоянцем из родственной дисциплины, биохимии мышц: он не раз отмечал важнейшее идейное значение статьи В. А. Энгельгардта и М. Н. Любимовой «К механохимии мышц», опубликованной в 1943 г. в журнале «Биохимия» и, судя по всему, произведшей на Коштоянца глубокое впечатление.

Коштоянцу не довелось увидеть торжества идеи функциональных белков в нейробиологии. Наши современники много счастливее в этом отношении, но и они пока не видят выхода за пределы чисто эмпирического уровня описания функций функциональных белков нервной системы и секретируемых нейропептидов.

Будучи хорошо разработанными на эмпирическом уровне, эти данные и сейчас не входят в теорию нервной системы, т. е. не усвоены, не концептуализированы нейрофизиологией, теория нервной системы так и не стала пока что теорией химической. Коштоянц, который сознательно искал и находил подходы к построению такой теории, был в этом отношении впереди сегодняшней науки.

В годы его жизни дело быстро двигалось вперед, и он законно гордился этим. По крайней мере в одном пункте идею функциональных белков ему удалось достойно реализовать в собственной лаборатории: речь идет об уже упоминавшихся усилиях Т. М. Турпаева и других сотрудников, которые увенчались доказательством белковой природы мускаринового холинорецептора и того, что эта белковая молекула действительно претерпевает обратимое структурное изменение при взаимодействии с медиатором.

Химическая основа деятельности нейрональных генераторов. В последний период работы Коштоянц предпринял решительные попытки преодолеть исторически сложившуюся ограниченность химических подходов к изуче-

нию механизмов нервной деятельности — ограниченность, которую наряду с другими исследователями долго разделял он сам. До этих пор сферой действия химических явлений в нервной системе считался исключительно механизм синаптической передачи. Своей энзимохимической гипотезой Коштоянц несколько раздвинул область компетенции химии в нейрофизиологии, но она всё же осталась областью синаптических явлений. Начиная с середины 50-х гг. такое понимание показалось Коштоянцу недостаточным. Его стала интересовать химическая основа того, чем должен управлять медиатор, выделившийся в нервном центре.

Адекватным подходом к анализу этого вопроса представлялось Коштоянцу изучение центров, которые обеспечивают периодическую активность эффекторов, т.е. нейрональных генераторов автоматической активности. Его очень увлекали явления периодической двигательной активности у организмов, обладающих относительно простой нервной системой. Особенно важным Коштоянц считал тот факт, что эти формы моторной деятельности проявляют несомненный автоматизм, носят явный эндогенный характер. Так, колокол медузы сокращается периодически не потому, что получает периодический сигнал извне, а благодаря наличию какого-то внутреннего генератора; поведение целого животного похоже в этом случае на деятельность сердца, которое тоже сокращается ритмически и тоже обладает встроенным собственным генератором. Эндогенные генераторы периодической моторики казались Коштоянцу отличной моделью для изучения химической основы деятельности нервной системы.

Экспериментальная разработка этого вопроса велась в основном на кафедре физиологии МГУ. В.С. Зикс отработал условия для изучения периодической активности пресноводного моллюска — беззубки; позже эта модель стала главной в диссертационном исследовании аспиранта из ВНР, ныне члена-корреспондента АН Венгрии Яноша Шаланки. Н.А. Смирнова наладила в Севастополе исследование периодической активности морских кишечнополостных — актиний (306). На Беломорской станции МГУ испытывались другие поведенческие модели: периодические сокращения створок мидии, тела асцидии, автоматизм плавательных движений крылоногого моллюска — морского ангела. Эти модели были отчасти заимствованы у английских сравнительных физиологов, отчасти были оригинальными.

Коштоянц несомненно имел в виду фундаментальное сходство между автоматизмом нервных центров и тем сердечным автоматизмом, нервное управление которым было предметом его постоянных исследований. Он простирает эту общность гораздо дальше. Вот несколько интересных выдержек из того места «Сравнительной физиологии нервной системы» [332], где дается подробнейший анализ литературных данных о ритмическом движении плазмодия миксомицета (слизневого гриба):

Разумеется, аналогия «пульсации» плазмодиев с пульсацией сердца имеет внешний характер. Как известно... в сердце обособляется особый отдел, принимающий на себя функции ведущего отдела... Естественно, что в случае плазмодия вряд ли речь может идти о подобного рода ведущем отделе. Скорее всего, на этой стадии филогенетического развития может существовать своеобразный химический «ведущий пункт», характеризующийся ритмическим пуском определенного цикла хемодинамических процессов... которые приводят к ритмическим явлениям прогрессивного и регрессивного тока, растяжениям и сокращениям...

Возможность закрепления в филогенезе процессов химической природы, имеющих периодический характер, за некоторыми морфологическими структурами (ведущими отделами) с определенной локализацией вполне достоверна [332: 124–125].

Иными словами, Коштоянц считал вполне возможным, что способность периодически возбуждаться, которая присуща генераторам животных, обладающих нервной системой, унаследована от донервных генераторов, имеет общую с ними, закрепленную в процессе эволюции химическую основу. Принцип изохимизма, который за два десятилетия до этого рассматривался Коштоянцем применительно к медиаторам, теперь был им в предположительной форме распространен на генераторы периодического возбуждения.

С изучением периодической моторики беспозвоночных Коштоянц связывал надежды на существенный прогресс в исследовании химических механизмов нервной деятельности. До сих пор эти механизмы изучались Коштоянцем и его сотрудниками в основном на нейроэффекторных соединениях, изучать деятельность нейронных систем в понятиях «функционального метаболизма» казалось крайне трудным. Эндогенные генераторы, управляющие простым поведением, открывали такую возможность, поскольку эти формы поведения были не только автоматическими, но и адаптивными. Если работа эндогенного генератора, считал Коштоянц, имеет химическую основу, то и управление генератором, делающее поведение адаптивным, должно быть химическим: здесь легче, чем на какой-нибудь иной модели, изучить реальный механизм включения медиатора в «функциональный метаболизм» управляемой системы.

Сегодня такие рассуждения кажутся трюизмом, но иначе было в конце 50-х гг., когда рефлекторный принцип деятельности нервной системы большинством физиологов понимался как буквальное движение «нервного процесса», от органа чувств через центр к эффекторной периферии; в этом понимании не было места для эндогенных генераторов. Свою теоретическую статью по этому вопросу Коштоянц озаглавил «О соотношении между автоматической и рефлекторной деятельностью» [379].

Нет необходимости, — написал он в самом начале статьи, — скрывать противоречия, которые существуют в разработке научных проблем. Напротив, обнажение и обострение этих противоречий может способствовать разработке проблемы по наиболее правильному пути...

В наше время... проблема спонтанности жизненных процессов и роли внешних стимулов стоит перед нами в весьма острой форме. Именно эту проблему на последнем Международном зоологическом конгрессе в Лондоне обсуждали ученые многих стран на специальном симпозиуме. Дискуссия была достаточно острой, но мы все-таки сумели договориться без посторонней помощи [379: 364].

Мысль Коштойянца о возможном изохимизме явлений автоматической активности, т.е. о закреплении в филогенезе периодических химических процессов, возникших на донервных стадиях эволюции, не получила экспериментальной проверки: мы не можем пока сказать, плодотворна ли эта идея. В последние годы много исследований посвящено механизмам, лежащим в основе периодической активности некоторых нейронов; такие нейроны, обладающие эндогенными генераторами медленных волн мембранного потенциала, найдены у ряда «лабораторных» моллюсков. У тех же или других видов моллюсков детально изучается устройство центральных генераторов периодических движений (таких, как уже упоминавшиеся движения «крыльев» у пелагического моллюска морского ангела {26} или присущие многим другим видам движения мышц жевательного аппарата). Ни в одном из исследуемых случаев пока до конца не ясно, являются ли такие генераторы сетевыми (т.е. зависит ли периодичность их возбуждения от способа организации нейронов в сеть) или же у генератора имеется клеточный «ведущий пункт». Работы в этой области ведутся энергично, так что можно ожидать скорого ответа на эти вопросы.

Каким бы ни оказался ответ, сохранит свою актуальность задача, поставленная в свое время Коштойянцем, — понять химическую основу работы генератора и то, каким образом генератор управляется физиологически активными секретами своих сенсорных входов.

Трудно и даже невозможно исчерпывающе охарактеризовать вклад Коштойянца в проблему механизмов нервной деятельности. В нашем обзоре немало упущений. Некоторые из них отчасти восполняются материалами, вошедшими в другие главы этой книги, об остальном красноречиво свидетельствует список работ Коштойянца, опубликованных им самим или совместно с сотрудниками, список показывает, как много исследований осталось за рамками обзора.

Данная глава, как мы надеемся, поможет читателям этой книги уяснить несколько важных положений. Во-первых, из нее видно, что исследования

Коштоянца, направленные на разработку теории нервной системы, велись весьма широким фронтом и вместе с тем были связаны внутренним единством. Во-вторых, не вызывает сомнения, что эта работа коллектива всегда опиралась на последние и наиболее ценные достижения мировой науки, но это не мешало ей оставаться оригинальной. В-третьих, мы хотели продемонстрировать хотя бы на нескольких избранных примерах, что результатам, полученным Коштоянцем и его сотрудниками, была суждена долгая и достойная жизнь.

Всё положительное, что было сделано Коштоянцем в этом важнейшем разделе естествознания, имело очевидную причину: Коштоянц рассматривал нервную систему, мозг как биологический объект — продукт биологической эволюции, несущий в своей конструкции черты и свойства, присущие биологическому материалу. Может быть, в новизне и перспективности этого подхода, далеко не реализованного в нужной мере ни самим Коштоянцем, ни сегодняшней наукой о мозге, заключается наиболее важный вклад Коштоянца в физиологию.

Литература

- {1} *Бернар К.* Лекции по экспериментальной патологии. М.; Л.: Биомедгиз, 1937.
- {2} *Чеснокова С. А.* Карл Людвиг (1816–1895). М.: Наука, 1973.
- {3} *Ярошевский М. Г., Чеснокова С. А.* Уолтер Кеннон. М.: Наука, 1976.
- {4} Hermann Jacques Jordan (1877–1943). Nijmegen, 1980.
- {5} Ztschr. Biol. 1901. Bd. 41. S. 196–238.
- {6} *Постма Н.* О роли мышечного динамического морфопластического фактора в поддержании положения тела животного // Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. М., 1961. С. 249–269.
- {7} *Самойлов А. Ф.* Избр. труды. М.: Наука, 1967.
- {8} *Самойлов А. Ф.* О переходе возбуждения с двигательного нерва на мышцы // Сборник, посвященный 70-летию И. П. Павлова. Л., 1924.
- {9} О переходе возбуждения с клетки на клетку // *Naturwissenschaft in der Sowiet-Union.* Berlin, 1929 (рус. пер. в кн.: *Самойлов А. Ф.* Избр. статьи и речи. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1946. С. 191–225).
- {10} *Ухтомский А. А.* XV Международный конгресс физиологов. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1936.
- {11} Теория химической передачи нервного импульса (этапы развития) / Сост. М. Я. Михельсон. Л.: Наука, 1981.
- {12} *Кибяков Л. В.* Это было в Казани // *Кибяков А. В., Сахаров Д. А.* Рассказы о медиаторах. М.: Знание, 1978.
- {13} *Уфлянд Ю. М., Ланге К. А.* Очерк развития физиологической науки в СССР. Л.: Наука, 1978.
- {14} *Аршавский И. А.* Проблема нейрогуморальной регуляции на XV Международном физиологическом конгрессе // *Природа.* 1935. № 10.

- {15} Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. М.: Изд-во АН СССР, 1961.
- {16} *Buznikov G. A.* Biogenic monoamines and acetylcholine in Protozoa and metazoan embryos // *Neurotransmitters: Comparative aspects*. Budapest, 1980. P. 7–29.
- {17} *Бузников Г. А.* Применение дериватов триптамина для изучения роли 5-окситриптамина (серотонина) в эмбриональном развитии беспозвоночных // Докл. АН СССР. 1963. Т. 152. № 5.
- {18} *Бузников Г. А.* Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М.: Наука, 1967.
- {19} *Lauder J. M.* Hormonal and humoral influences on brain development // *Psychoneuroendocrinology*. 1983. Vol. 8. No. 2. P. 121–155.
- {20} *Welsh J. H.* Neurohumoral regulation and pharmacology of a molluscan heart // *Gen. and Comp. Pharmacol.* 1971. Vol. 2. No. 8. P. 423–432.
- {21} *Welsh J. H.* Serotonin as a possible neurohumoral agent: Evidence obtained in lower animals // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1957. Vol. 66. P. 618–630.
- {22} *Фан Тянь-ци.* О рефлекторном действии серотонина на сердце лягушки при перфузии аорты // Физиол. журн. СССР. 1960. Т. 46. № 3. С. 333–337.
- {23} *S.-Rózsa K., Graul C.* Is serotonin responsible for the stimulative effect of the extracardiac nerve in *Helix pomatia*? // *Ann. Biol. Tihany*. 1964. Vol. 31. P. 85–96.
- {24} *S.-Rózsa K., Perényi L.* Chemical identification of the excitatory substance released in *Helix* heart during stimulation of the extracardiac nerve // *Comp. Biochem. and Physiol.* 1966. Vol. 19. P. 105–113.
- {25} *Сахаров Д. А.* Об автоматизме педальных ганглиев у крылоногого моллюска (*Clione limacina* L.) // Биол. науки. 1960. № 3. С. 60–62.
- {26} *Аршавский Ю. И., Белоозерова И. Н., Орловский Г. Н., Павлова Г. А., Панчин Ю. В.* // Нейрофизиология. 1984. Т. 16. № 2. С. 269–271, 272–275; № 4. С. 543–546.

Из списка трудов Х. С. Коштыянца

Оригинальные научные и популярные произведения

- [20] Физиология и теория развития: (Некоторые вопросы). М.: Медгиз, 1932.
- [33] Материалы к сравнительной физиологии тонуса мышц: Сообщ. 2. Физиологические стороны процесса растяжения гладкой мышцы // Биол. журнал. 1933. Т. 2. Вып. 6. С. 508–514.
- [39] Некоторые пути разработки проблем истории развития функций // Некоторые вопросы сравнительной физиологии. М.; Л.: 1934. С. 9–46.
- [44] О характере кривой растяжения гладкой мышцы ноги улитки при отравлении ее моноиодуксусной кислотой // Там же. С. 125–128, 3 рис. Совм. с В. А. Мужеевым. Рез. на нем. яз.
- [83] О химических факторах возбуждения у одноклеточных организмов // Природа. 1936. № 7. С. 126–127.
- [113] О механизме образования химических передатчиков нервного возбуждения // Докл. АН СССР. Н. С. 1938. Т. 19. № 5. С. 317–320.
- [182] Александр Филиппович Самойлов // *Самойлов А. Ф.* Избранные статьи и речи. М.; Л.: 1946. С. 3–12.

- [184] О роли сульфгидрильных групп в осуществлении действия ацетилхолина и вагусного торможения на сердечную мышцу // Докл. АН СССР. Н. С. 1946. Т. 54. № 2. С. 181–183. Совм. с Т. М. Турпаевым.
- [240] Энзимохимическая гипотеза возбуждения // Физиол., журн. СССР. 1950. Т. 36. № 1. С. 92–96.
- [251] Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М.: Изд-во АН СССР, 1951.
- [332] Основы сравнительной физиологии. Т. II: Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР, 1957.
- [340] Об особенностях нервной регуляции и действия «медиаторов» у моллюсков // Изв. АН АрмССР. Биол. и с.-х. науки. 1957. Т. 10. № 7. С. 13–16.
- [362] К проблеме возникновения функций нервной системы: (Сокращ. текст лекции в Кембриджском ун-те, апрель 1959 г.) // Журн. общ. биологии. 1959. Т. 20. № 5. С. 344–350.
- [372] Some facts and conclusions of comparative physiology as related to the problem of homeostasis // Symp. Czech. Acad. Sci. «The development of homeostasis with special reference to factors of the environment». Prague, 1960. P. 13–21.
- [379] О соотношении между автоматической и рефлекторной деятельностью // Журн. общ. биологии. 1961. Т. 22. № 5. С. 364–371.
- [381] Некоторые факты и выводы сравнительной физиологии в связи с проблемой гомеостаза // Изв. АН СССР. Сер. Биол. 1961. Т. 3. С. 377–385.
- [383] *Koschtojanz Ch. S., Buznikov G. A., Manukhin B. N.* The possible role of 5-hydroxytryptamine in the motor activity of embryos of some marine Gastropods // Comp. Biochem. Physiol. 1961. Vol. 3. P. 20–26.
- [388] Новые экспериментальные данные о природе ритмической деятельности ноги виноградной улитки // Зоол. журн. 1962. Т. 41. Вып. 9. С. 1419–1420. Совм. с П. Вольпе.
- [391] Проблемы энзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. Доклад на XVII ежегодном Баховском чтении 17 марта 1961 г. М.: Изд-во АН СССР, 1963.

Литература о Х. С. Коштоянце и его трудах

Биографические материалы

- [438] Хачатур Сергеевич Коштоянц // Физиол. журн. СССР. 1960. Т. 49. № 9. С. 1035–1037, портр.

1990
**Интегративная функция серотонина
у примитивных *Metazoa***

САХАРОВ Д. А. Журнал общей биологии. 1990.
Т. 51. № 4. С. 437–449.

Введение. Серотонин — один из широко распространенных и хорошо изученных медиаторов нервной системы. Нейроны, специализированные для синтеза и секреции этого биогенного амина, найдены в нервной системе у всех исследованных позвоночных животных, а также у представителей разных типов беспозвоночных, в том числе у низших хордовых. Очевидно, что функционирование серотонина в качестве сигнальной молекулы имеет большую историю. Этот вопрос обсуждался в литературе еще до получения сравнительных данных о распространении и функциях серотонинергических нейронов (см., например, [3]). Сейчас, когда такие данные накоплены и консервативность этого клеточного фенотипа является установленным фактом, возникли предпосылки для обоснованных суждений о роли и месте серотонина у примитивных предков современных многоклеточных животных.

Для этого необходимо прежде всего определить, какой смысл вкладывается в понятие «функция», если речь идет о медиаторном веществе. Этот смысл будет различным в зависимости от ответа на вопрос, связано или не связано содержание передаваемой информации с химической природой медиатора.

Согласно общепринятой концепции химического синапса, функция любого медиаторного вещества достаточно проста: медиатор «работает» в замкнутом отсеке внеклеточного пространства — синаптической щели, являясь посредником при передаче сигнала от одной клетки (пресинаптической) к другой (постсинаптической). Опыт клеточной нейрофизиологии свидетельствует о том, что никакой связи между медиаторной молекулой и содержанием сигнала нет: посредством любого медиаторного вещества можно передать сигнал любого содержания. Каждый синаптический контакт функционирует независимо от всех остальных. Эффекты, осуществляемые одним и тем же медиаторным веществом в разных синаптических контактах, могут быть раз-

ными, даже противоположными. Теоретически, нервная система могла бы вообще обойтись одним медиатором*.

Но имеются две группы фактов, неудобных и даже разрушительных для этой теории. Во-первых, нервные системы всегда многомедиаторны. Во-вторых, существует явление так называемого медиатор-зависимого поведения, когда клеточные мишени, чувствительные к определенному медиатору, реагируют на него не разрозненно, а согласованно. Летом 1989 г. в Пущине состоялся первый международный симпозиум, посвященный этому новому феномену.

В число медиаторных веществ, синаптические эффекты которых могут складываться в единый, целостный, координированный ответ системы, входит серотонин. При этом обнаружилось, что у далеких друг от друга организмов, подчас представляющих разные зоологические типы, интеграция поведения серотонином выражена сходным образом.

Итак, позволяют ли сравнительно-физиологические данные о поведенческих эффектах серотонина реконструировать протофункцию этого биогенного амина, т. е. его функцию у общего предка современных метазоа? Означает ли явление медиатор-зависимого поведения, что классическая концепция синапса существенно неверна или, по крайней мере, недостаточна? Наши исследования были мотивированы вопросами такого рода.

Как нейроны объединяются в систему. Обратимся сначала ко второму из заданных вопросов. Он носит теоретический характер, и, следовательно, имея в распоряжении некоторые ключевые факты, вопрос можно рассмотреть умозрительно.

Ключевыми в нашем случае являются факты, относящиеся к феномену так называемого медиатор-зависимого поведения. Но прежде необходимо детальнее разобраться с традиционной точкой зрения на механизм, посредством которого в нервной системе осуществляется интеграция на наднейронном уровне.

Для литературы, посвященной организации сложного мозга, не нова мысль о том, что должен существовать уровень интеграции, промежуточный между клеточным (интеграция входных сигналов отдельным нейроном) и уровнем макросистемы, такой как отдел мозга. Известный пример — колонки коры полушарий большого мозга, которым отводят роль таких промежу-

* «Поскольку существует несколько типов рецепторов для одного медиатора и несколько возможных комбинаций рецепторов в одной клетке, всю нервную систему в принципе можно было бы построить, используя только один медиатор... Очевидно, что для контроля различных каналов проводимости разных медиаторов не требуется. Но тогда возникает вопрос: может быть, различные медиаторы нужны для каких-то иных целей?..» [10: 289–290]. В рамках общепринятого смысла, вкладываемого в понятие «химический синапс», логика суждений такого рода неопровержима.

точных единиц. В других отделах мозга, где расчлененность на анатомические субъединицы не очевидна, их существование предполагают [18]. Значение наднейронного уровня интеграции увлекательно обсудили Эделмен и Маунткасл [19]. Что касается устройства самих наднейронных единиц интеграции, его почти не обсуждают. Кажется самоочевидным, что если имеется какое-то локальное скопление взаимодействующих нейронов, то они взаимодействуют известным и хорошо изученным способом — синаптическим.

Реальная сторона дела лучше всего изучена на «модельных» беспозвоночных. Известно, что их нейроны устроены и функционируют точно так же, как клетки мозга млекопитающих. В обоих случаях используются одни и те же медиаторные вещества. Вообще клеточные фенотипы нервной системы настолько филогенетически устойчивы, что можно с уверенностью предполагать консервативными и механизмы, посредством которых нейроны объединяются в локальные системы. Будучи подразделенными на зримые субъединицы — ганглии (иногда, как у аннелид или артропод, метамерно повторяющиеся), нервные системы беспозвоночных представляют большое удобство для экспериментального изучения механизмов интеграции на уровне локального скопления нейронов.

Определим локальную нейронную систему как такую часть нервной системы, которая отвечает за известную часть поведенческого репертуара (например, генерация локомоторных движений) и обладает набором различных упорядоченных состояний (например, фазы локомоторного цикла). Что вносит упорядоченность во взаимоотношения между нейронами, составляющими локальную систему? Общепринятый ответ на этот вопрос уже упоминался: упорядоченность вносится специфическим характером синаптических связей, т. е. анатомической организацией.

Такая концептуальная модель локальной нейронной системы (и вообще нервной системы) удобна для описания самых разных нейронных сетей*. Описать в этом случае — значит обозначить синаптические связи между нейронами сети и знак действия трансмиттера в каждом синапсе. Для описания безразлично, сколько медиаторных веществ используется во взаимодействиях. И в самом деле, данные о трансмиттерах, используемых в какой-либо реальной системе, ничего бы и не прибавили к пониманию того, каким образом в систему внесена упорядоченность. Короче говоря, эмпирические знания о множественности трансмиттеров «складируются» где-то вне концептуальной модели.

Литература содержит множество свидетельств неудовлетворенности ведущих специалистов ситуацией, когда огромный массив знаний остается не концептуализированным, т. е. не усвоенным теорией нервной системы.

* Например, в упомянутой выше книге Кэндела [10].

Для преодоления этой трудности важно отдавать себе отчет в том, что принятое современной наукой представление о химическом синапсе — это вовсе не описание нейробиологической реальности, а идеализация. Естественно-научным идеализациям (как идеальный газ, абсолютно твердое тело и т. п.) вообще свойственно сознательно пренебрегать какими-то параметрами реального объекта, что помогает выяснить роль других его параметров. В случае синапса теоретическая идеализация возникла непреднамеренно* и потому приобрела неадекватный статус. Сути дела это, однако, не меняет. Факты свидетельствуют, что медиаторный гетерохимизм (множественность веществ, используемых для межклеточной сигнализации) — это черта, присущая, т. е. зачем-то необходимая, любой без исключения нервной системе и, более того, любой локальной системе нейронов. До сих пор теория нервной системы пренебрегала этим параметром стихийно. Сделаем пренебрежение осознанным, и многое встанет на место.

Признав синаптическую концепцию идеализацией, мы становимся свободными описывать нейробиологическую реальность иными способами.

Интеграция поведения медиаторными веществами. Теперь пора вернуться к феномену медиатор-зависимого поведения. Накопление данных началось в этой новой области нейробиологии сравнительно недавно. Первые наблюдения, развернувшиеся затем в детальный анализ клеточных механизмов, были, по-видимому, сделаны на омаре (построение определенной позы в ответ на инъекцию целому животному определенного медиатора) и на пиявке (генерация хорошо скоординированной плавательной локомоции в присутствии серотонина) [33, 51]. В исследованиях на «модельных» беспозвоночных был проделан быстрый путь от реального поведения к нейрофизиологическому анализу так называемого фиктивного поведения, когда изучается влияние медиатора на генерацию моторной программы изолированным нейрональным генератором (например, [35]). При этом оказалось, что интегрированное влияние наблюдается не только в условиях иммерсии нервного органа в раствор медиатора, но и когда медиатор инъецируют в так называемый синаптический нейропилль [47].

Несколько позже аналогичные явления стали изучаться на мозге позвоночных (например, [24]), в том числе млекопитающих.

К концу текущего десятилетия накопилась довольно большая и разнообразная литература об интеграции локальных моторных систем или, реже,

* Представления о химических взаимодействиях в нервной системе были разработаны электрофизиологами (главным образом Дж. Экклсом), поэтому классическая концепция синапса была выражена в понятиях электричества. Будучи бесконечно далекими от интереса к сигнальным молекулам, электрофизиологи свели механизмы нервной деятельности к привычной для себя бинарной оппозиции «возбуждение — торможение».

целостного поведения организма медиаторными веществами. Обзор этой литературы не входит в нашу задачу, но многие данные, касающиеся серотонина, будут ниже упомянуты. Важно отметить специфический характер эффектов разных медиаторов на центральные поведенческие программы. Иными словами, химическая природа передатчика оказалась фактором, определяющим состояние системы в целом.

Таким образом, впервые в истории нейрофизиологии стало выясняться, что множественность нейротрансмиттеров — это не просто случайный дар природы, а нечто важное для деятельности нервной системы. Ситуация требует осмысления. Переименовать медиатор в гормон, как это делают часть исследователей нового явления, — явно не лучший способ преодолеть возникший перед теорией тупик, так как в явлениях медиатор-зависимого поведения медиатор ведет себя все-таки как настоящий синаптический передатчик, проявляющий свои быстрые эффекты в форме типичных постсинаптических потенциалов. И вместе с тем несовместимость феномена медиатор-зависимого поведения с традиционным представлением о синапсах достаточно очевидна.

Гетерон — концептуальная модель гетерохимической нейронной системы. Альтернативой традиционной концептуальной модели может служить модель, основанная на химическом способе внесения в систему упорядоченности [14, 15]. В этой идеализации адресованность сигналов обеспечивается не специфичностью синаптических связей (анатомической организацией), а специфичностью сигнальных молекул. Существенный и несущественный параметры как бы меняются местами: тот, которым пренебрегала традиционная теория, ставится предметом внимания, и наоборот. Поскольку такая модель локальной системы не рассматривалась другими авторами, мне пришлось предложить для нее новый термин — «гетерон» [16].

Примем во внимание, что в пределах локальной системы участниками взаимодействия являются собственно локальные и входные нейроны; их и включим в модель, оставляя в стороне выходные нейроны. Идеализируем теперь ситуацию следующим образом. Будем считать, что в системе, включающей n нейронов, каждый из них обеспечен особым трансммиттером — не таким, как у всех других (n нейронов, n трансммиттеров). Помимо специфического трансммиттера каждый нейрон имеет специфический набор рецепторов, благодаря чему он реагирует определенным образом только на некоторые из трансммиттеров, представленных в системе. Примем далее, что взаимодействия осуществляются в локусе, который снаружи ограничен диффузионными барьерами, а внутри заполнен отростками взаимодействующих нейронов. Они разветвлены и перемешаны так, что каждый находится на оптимальном (контактном) расстоянии от всех других (для этого, по всей очевидности,

достаточно, чтобы отростки были хорошо переплетены случайным образом и могли осуществлять секрецию и рецепцию вдоль всей своей длины). Наконец, для функционирования такой системы необходимо, чтобы каждый медиатор действовал согласованно (синергически) на все чувствительные к нему клеточные мишени, обеспечивая построение специфического состояния гетерона. При n медиаторов система будет иметь не менее n состояний. При $n = 1$ гетерон сводится к концептуальному синапсу. Иными словами, эклсов синапс — это не общий, а предельный случай, теоретический предел гетерона.

Сделанные допущения позволяют гетерохимической системе, лишенной какой бы то ни было анатомической организации, функционировать с той же феноменологией упорядоченности, какая была бы в случае, если бы адресованность сигналов обеспечивалась избирательностью контактов. Этот вывод, в действительности вполне очевидный, воспринимается, как я знаю, с большим трудом. Рекомендую заинтересованному читателю попробовать описать обоими способами какую-либо реальную или воображаемую систему нейронов, проявляющих упорядоченную активность, как это, например, сделано в моей работе [15].

Одно из существенных свойств модели состоит в том, что местом действия медиатора она принимает всё пространство гетерона, а не индивидуальную синаптическую щель, как было в классической модели. Из этого следует, что в пределах гетерона каждый медиатор выполняет не только собственно передаточную, но и интегративную функцию. Например, если в гетероне генерируется какой-то многофазный моторный акт, то каждая фаза движения должна строиться своим медиатором, другие медиаторы могут отвечать за включение-выключение генератора, изменение его режима, экстренное торможение и т. п.

Как правило, нервные системы сложны, т. е. состоят из многих гетеронов. В этом случае интегративная функция определенного медиатора будет в каждом из гетеронов своей, и говорить о поведенческой функции медиаторного вещества было бы неправомерно. Но в каких-то других случаях гетерон может совпадать со всей нервной системой, и тогда интегративная функция медиатора будет реализовываться на организменном уровне, т. е. станет поведенческой. Такая ситуация, возможно, представлена у микроскопических личинок беспозвоночных или даже у относительно крупного животного, имеющего единственный маленький ганглий (например, асцидия).

Для большинства беспозвоночных, по-видимому, характерна промежуточная ситуация, когда один и тот же медиатор выполняет разные локальные интегративные функции, и вместе с тем имеется прямой выход локальных нейронных систем на поведение, а в известных условиях медиатор интегрирует целостное поведение. У «модельных» беспозвоночных, о которых пой-

дет теперь речь, интеграция поведения серотонином и представлена в такой форме.

Серотонин-зависимое поведение «модельных» беспозвоночных. Выше уже говорилось о том, что серотонин оказывает во многом сходное действие на представителей далеких друг от друга зоологических групп. Исследование нейрональных коррелятов серотонин-зависимого поведения дает свидетельства еще более удивительного сходства. Этим фактам посвящен данный раздел статьи. Значительная часть собственных результатов, включенных в раздел, получена совместно с Е. А. Каботянским; в работе участвовали и другие сотрудники нашей лаборатории; исследования на аплии проводились вместе с югославскими, а на беззубке — с венгерскими коллегами (И. Милошевич, Я. Шаланки, Л. Хирипи).

Стимулом к проведению этих сравнительных исследований и к анализу соответствующей литературы послужили результаты, полученные нами на представителе класса *Gastropoda*, крылоногом моллюске морском ангеле.

1. *Морской ангел.* Морским ангелом называют на Русском Севере пелагического моллюска *Clione limacina* (*Pteropoda*, *Gymnosomata*). Научное русское название этого вида, широко распространенного в холодных морях Северного полушария, — северный клион.

Летом и осенью клион Белого моря в самом деле похож на ангела. Он как бы парит в толще воды и при этом монотонно машет крыльями, медленно поднимаясь к поверхности. Контакт головных тактильных щупалец с поверхностной пленкой вызывает временное торможение плавания, и моллюск какое-то время падает вниз, но через несколько секунд движения крыльев возобновляются и начинается новый подъем. Для чередования подъемов и падений не обязателен контакт с поверхностной пленкой, так как механизм попеременного включения и выключения локомоторного ритма функционирует автоматически. Плавание, лежащее в основе таких вертикальных миграций, называется «медленным» в отличие от «быстрого», наблюдающегося у морского ангела, когда он возбужден присутствием пищи. (Пищей хищному ангелу служит другой пелагический моллюск, которого, как бы в насмешку над здравым смыслом, называют морским чертом.) При «быстром плавании» ангел движется кругами (благодаря тому, что его веретеновидное тело приобретает удлинненно-изогнутую форму), стремительно (благодаря более сильным и частым взмахам крыльев) и непрерывно (благодаря тому, что механизм спонтанного и вызванного торможения плавания перестает действовать). Охотничье возбуждение морского ангела характеризуется, кроме того, тем, что при контакте с жертвой, но также и спонтанно, из его головы «выстреливают» три пары ловчих щупалец, служащих для захвата жертвы.

Хищническое поведение клиона в природе и аквариуме описано в работах Н. П. Вагнера [4] и Н. М. Литвиновой и Г. Н. Орловского [11]. Нейрональные механизмы управления плавательной локомоцией также детально описаны, в том числе на страницах этого журнала [1, 20]. В нем же в свое время появилось наше сообщение о том, как серотонин, дофамин и близкие к ним нейроактивные вещества интегрируют поведение этого моллюска [17]. Наличие этих публикаций позволяет сосредоточиться здесь на клеточных коррелятах серотонин-зависимого поведения [5, 6, 25; см. также 38].

В контексте данной статьи основной результат заключается в том, что серотонин, будучи инъецированным целому животному, вызывает целостный, хорошо скоординированный поведенческий ответ, характер которого зависит от дозы. При меньших дозах наблюдалась смена медленного плавания на быстрое, при более высоких — полный комплекс охотничьего поведения, включающего помимо быстрого плавания спонтанное выстреливание ловчих щупалец. Таким же действием на целое животное (но медленно развивающимся и длительно сохраняющимся) обладал метаболический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан. Комплекс охотничьего поведения вызывался также эрготными алкалоидами, такими как эргометрин, эрготамин и их производные. Их действие отличалось от эффекта серотонина лишь в некоторых деталях (так, движения крыльев, хотя и усиливались, не учащались, а урежались). Охотничье поведение, вызванное любым из перечисленных способов, сопровождалось угнетением пассивно-оборонительных ответов на тактильную стимуляцию (локальная ретракция, торможение плавания).

Главные результаты изучения нейрональных коррелятов таковы.

Оказалось, что выявляемая люминесцентной микроскопией (метод конденсации с глиоксилат-ионом) картина нейронального серотонина совершенно различна у животных, проявляющих охотничье поведение, с одной стороны, и медленное плавание — с другой. В первом случае клеточные тела и отростки серотонинсодержащих нейронов проявляют яркое специфическое свечение, свидетельствующее о богатстве медиаторным амином; во втором, напротив, свечение настолько слабо, что находится за пределами чувствительности метода. (Это различие относится только к серотонину и не касается нейрональных катехоламинов, специфическая люминесценция которых выглядит одинаково у двух групп животных.)

Нейрофизиологические корреляты серотонин-зависимого поведения были исследованы методом внутриклеточной регистрации активности нейронов изолированного мозга клиона. В зависимости от условий эксперимента препарат генерировал либо центральную программу медленного плавания, либо вызванную серотонином (или его предшественником) программу быстрого, охотничьего плавания. В числе иных интересных результатов мы нашли, что быстрое плавание характеризуется значительно более интен-

сивной импульсацией центральных серотонинсодержащих нейронов, чем медленное. Далее удалось прямыми экспериментами подтвердить предположение, что механосенсорные входы, ответственные за торможение генератора плавательной локомоции при тактильной стимуляции, представлены дофаминергическими нейронами. Это позволило связать серотонин-подобные поведенческие эффекты эрготов с растормаживанием центральной программы охотничьего поведения — блокадой ее тормозных дофаминергических входов.

Результаты проведенного исследования позволили сделать ряд предположений, доступных экспериментальной проверке. Мы предположили, в частности, что серотонин-зависимое (охотничье) поведение возникает в природе у весенних, голодных ангелов вследствие того, что в этот период их нейроны продуцируют много серотонина. Во-вторых, возникла мысль, что выраженность серотонин-зависимой поведенческой активности морского ангела определяется в каждый момент времени не только самим серотонином, но и дофамином, который тянет поведение в противоположную сторону, к состоянию покоя. Иными словами, важно соотношение двух медиаторных аминов. В этом объяснение серотонин-подобного действия эрготов, являющихся фармакологическими антагонистами дофамина [49]. Далее было выдвинуто предположение, что в реализации действия серотонина на поведение участвует механизм положительной обратной связи, важным звеном которого являются центральные серотонинергические нейроны. Благодаря самоусилению процесса он развивается бурно, с вовлечением всё большего числа эффектов.

Представлялась естественной мысль, что наблюдающаяся у морского ангела форма зависимости поведения от нейрохимического статуса присуща не только этому виду и даже не только зоологической группе, к которой относится ангел. Что эта мысль верна, подтверждают результаты, полученные на другом редко питающемся беспозвоночном — пиявке.

2. Медицинская пиявка. Имея некоторое сходство с ангелом в биологии питания, пиявка очень далека от него в систематическом отношении: она представляет тип кольчатых червей. Тем интересней сходство на уровне клеточных механизмов.

Собственных данных по пиявкам у нас нет, литература о серотонинергических механизмах их поведения очень богата, здесь она будет дана в минимальных извлечениях.

Как у других изученных животных, серотонин локализован у пиявки в немногих идентифицируемых центральных нейронах, некоторые из которых (клетки Ретциуса сегментарных ганглиев) иннервируют периферические органы [28]. Периферические нейроны этого медиаторного типа найдены только в одном из участков пищеварительного тракта [29].

Центральный генератор плавания включается в действие активностью определенных серотонинергических нейронов. Это воздействие имеет форму типичных синаптических потенциалов [37]. Вместе с тем центральную программу плавания можно включить и экзогенным серотонином, добавив его в жидкую среду, омывающую препарат [51]. Помимо локомоции экзогенный серотонин включает пищевую поведенческую программу — интегрирует пищевое поведение [32].

Способность экзогенного серотонина оказывать согласованное влияние на клетки-мишени особенно убедительно показана в экспериментах на животных, собственные серотонинергические нейроны которых были выведены из строя избирательным токсином. Если токсином обрабатывали зародышей пиявки, то развившаяся молодь не могла плавать. Но в растворе серотонина у таких животных сразу же появлялось плавание, продолжавшееся до тех пор, пока медиатор сохранялся в среде [23]. Обработанные токсином взрослые пиявки теряли интерес к пище, но с помощью экзогенного серотонина у них можно было восстановить пищевое поведение [32].

Голодные пиявки активнее сытых, при этом уровень серотонина в передней части нервной цепочки (но не в заднем отделе, иннервирующем половую систему) у голодных был в несколько раз выше, чем у сытых [31]. Соответственно и вызванная глиоксилатом люминесценция серотонина в клетках Ретциуса оказалась сильнее у голодных животных (падение уровня свечения наблюдалось вскоре после приема пищи). Электрические характеристики этих клеток тоже были разными: прием пищи влечет за собой повышение уровня мембранного потенциала и значительное уменьшение импульсной активности [30]. Эти изменения характерны именно для серотонинергических клеток и не наблюдались в других нейронах.

3. *Беззубка*. Пресноводная двустворка *Anodonta cygnea* не так далека от клиона, как пиявка, но привлекательна для сравнения тем, что очень отличается от обоих этих животных по биологии питания: беззубка фильтратор. И вновь приходится удивляться тому, насколько велико сходство на уровне нейрохимической основы поведения.

Основной массив результатов получен на этом объекте венгерским исследователем Шаланки с сотр. (см. обзор [46]), начало этой большой серии исследований было положено в лаборатории Х. С. Коштойнца в Московском университете [9, 8, 45].

До начала их работы было известно, что интенсивность фильтрационной активности регулируется у беззубки так называемым медленным ритмом — чередованием активных периодов, когда створки раковины раскрыты, с периодами покоя, когда они плотно закрыты [22]. Шаланки с сотр. нашли, что в основе медленного ритма лежат периодические изменения в соотношении серотонина и дофамина. При воздействиях, вызывающих подъем уров-

ня дофамина, время периодов фильтрационной активности укорачивалось, при добавлении в воду серотонина — удлинялось. (Напомним, что точно так же эти медиаторные амины влияют на периодичность эпизодов медленного плавания у морского ангела.) При относительно высокой концентрации серотонина в воде (10 мкМ/л) со створок беззубки начинал регистрироваться какой-то новый быстрый ритм.

В совместной работе с венгерскими коллегами мы обнаружили, что быстрый ритм есть в действительности циклические локомоторные движения ноги моллюска, сопряженные на определенной фазе цикла с движением створок раковины. Эффекты серотонина на пищевое поведение оказались, таким образом, дозозависимыми: меньшие дозы вызывают увеличение времени фильтрации, а более высокие — не только непрерывную фильтрационную активность, но и локомоцию (поиски места, более богатого пищей?). Эрготные алкалоиды оказывают серотонин-подобное активирующее действие на пищевое и локомоторное поведение: наблюдаются стереотипные движения ноги на фоне постоянно открытых створок раковины. При этом как эрготы, так и серотонин подавляют ответы беззубки на тактильные стимулы [42].

Другие гастроподы. На нескольких видах «модельных» гастропод показано, что экзогенный серотонин вызывает хорошо скоординированную локомоцию [39, 34]. Клеточная основа активации серотонином локомоторных органов изучена слабо, исключением являются немногие исследования, относящиеся к ресничной локомоции водных гастропод [21, 48]. Активация локомоции интегрирована у гастропод с усилением сердцебиений; кардиостимулирующие серотонинергические нейроны идентифицированы у некоторых видов, например у калифорнийской аплизии (см. обзор [26]).

Неодолимые стереотипные движения локомоторных органов, сопровождаемые подавлением ответов на тактильные стимулы, наблюдались нами при действии серотонина, его предшественника и/или эрготных алкалоидов на виноградной улитке [44], ползающем и плавающим видах аплизии [43] и на переднежаберных улитках (неопубликованные наблюдения).

Гораздо лучше и на большем числе видов, чем в случае локомоции, изучены нейрональные корреляты активирующего действия серотонина на пищевое поведение, точнее, на моторную активность буккального отдела пищеварительного тракта. Показано, что нейрональным источником эндогенного серотонина служат в этом компартменте нервной системы парные церебральные нейроны C1 (см. обзоры: [27, 49]), при этом их интегрирующее действие на множественные мишени реализуется на каждой отдельной клетке в форме обычных синаптических потенциалов.

Насколько мне известно, эффекты голодания на нейрональный серотонин специально не изучались на этих объектах, но Н. Б. Салимовой и И. Милошевичем сделано интересное наблюдение, что у виноградных улиток, взя-

тых из зимней спячки, серотонинсодержащие нейроны ЦНС выявляются в гораздо большем числе и имеют более яркое свечение, чем у активных, поедающих пищу особей [13].

Наследие от общего предка? Таким образом, результаты сравнительных исследований свидетельствуют о значительном сходстве медиаторных механизмов активации пищедобывающего поведения у голодных животных, принадлежащих к далеким друг от друга зоологическим группам. Они свидетельствуют о том, что эти механизмы едины и у животных, по-разному обеспечивающих себя пищей. Морской ангел — хищник, которому нужно ловить свою добычу, аплизия питается водорослями, беззубка — малоподвижный фильтратор, пиявка — эктопаразит, тем не менее у всех этих животных активность органов, обеспечивающих получение пищи, определяется уровнем продукции эндогенного серотонина.

Возникает естественный вопрос о причине этого сходства. Теоретически оно может быть результатом конвергенции, параллельного развития или же быть унаследованным от общего предка. Последнее из объяснений уже на первый взгляд кажется наиболее привлекательным, так как сходство не ограничивается какой-то одной чертой обсуждаемого механизма (как бывает при независимом возникновении признака), а распространяется на некоторый набор признаков (как бывает при общем происхождении)*.

Имелась ли серотонинергическая активация пищевого поведения у общего предка современных метазоа? Прямыми экспериментами проверить это, понятно, нельзя. Но имеется возможность обследовать современных представителей древних групп, сохранивших в своей организации черты примитивизма. Таковы ресничные черви. Принято считать, что древнейшие многоклеточные животные, давшие начало различным стволам эволюции животного царства, были мелкими свободноживущими организмами, покрытыми ресничками. Хотя какие-то черты современных ресничных червей могут быть результатом длительной эволюции этого типа, другие — в частности, ресничная локомоция и механизмы управления ею — скорее всего, первичны и унаследованы от анцестральных форм.

В качестве экспериментальных животных из турбеллярий чаще всего используют пресноводных триклад — планарий. Мы также остановили свой выбор на планариях — удобном и доступном объекте. В работе, проводившейся в сотрудничестве с биологами Казанского университета (А. И. Голубев, Л. В. Малютина), участвовали также Е. А. Каботянский, Л. П. Незлин и О. В. Муратова.

* Для экономии места не все проявления сходства упомянуты в этой статье. Например, опущены данные о наличии в локомоторных циклах морского ангела, аплизии и беззубки эргот-чувствительного звена.

Ранние данные о распределении серотонинсодержащих нейронов у планарий были получены с помощью малочувствительного метода формальдегидной конденсации [50]. Мы переисследовали вопрос с помощью иммуноцитохимии и нашли, что у молочной планарии нейроны этого химического типа сосредоточены в двух компартментах нервной системы — в вентральном субмышечном плексусе и в цилиндрических плексусах глотки. Вентральный плексус иннервирует локомоторные реснички. Глотка — тот мышечный орган, которым добывается пища. Нейроны, продуцирующие серотонин, находятся, следовательно, там, откуда иннервируются единственные эффектор-ные органы, используемые для поиска и добычи пищи [7, 41].

Из детального описания биологии планарий [40] выделим два момента. Во-первых, то, что у планарий кроме упоминавшейся ресничной локомоции (*gliding*) имеется мышечная (*crawling*); при этом только первая применяется при поиске пищи, а мышечная служит для быстрого ухода от опасности. Вторая интересная черта поведения планарий состоит в том, что периоды локомоторной активности, связанной с поисками пищи, чередуются у них с периодами покоя.

В своих экспериментах [12, 41] мы помещали молочных планарий в раствор метаболического предшественника серотонина, т.е. повышали продукцию эндогенного серотонина тем же способом, который с успехом применялся на моллюсках. Напомним, что у морского ангела при этом элиминировались периоды покоя и наблюдалось длительное, устойчивое развитие серотонин-зависимого поведения, в частности непрерывная локомоция пищедобывающего типа («быстрое» плавание). На молочной планарии был получен такой же результат. У животных уменьшались или при более высокой концентрации предшественника элиминировались периоды покоя, благодаря чему ресничная локомоция становилась безостановочной, удерживаясь в таком виде сутками. Оборонительное поведение (уход от источника опасности с помощью мышечной локомоции), напротив, угнеталось; т.е. и в этом отношении наблюдалось сходство между ресничным червем и моллюсками. Как повышение продукции серотонина сказывается на деятельности глотки планарий, пока не изучено.

Хотя наши исследования на планариях далеки от завершения, уже сейчас очевидно, что у ресничных червей представлены те же медиаторные механизмы поведения, обеспечивающие получение пищи, которые найдены у других беспозвоночных.

Обсуждение. На смену старому представлению о медиаторах, ограниченному размерами синаптической щели, всё уверенней приходит новое, которое рассматривает передачу сигнала в индивидуальном межклеточном контакте в качестве составной части более обширной нейрохимической ситуации. В новом представлении медиаторное вещество, оставаясь передатчиком, высту-

пает вместе с тем в роли фактора, объединяющего ответы многих мишеней в целостный ответ системы. Слово «интеграция» применительно к функции медиатора впервые, по-видимому, было отчетливо сказано в относительно узкой аудитории [14], но уже вскоре, независимо найденное, оно появилось в названии статьи — «Серотонин интегрирует пищевое поведение медицинской пиявки» [32]. В наши дни интегративная функция медиаторов привлекает к себе внимание уже немалого числа исследователей, интересующихся элементарными механизмами поведения.

До недавнего времени описание поведения в понятиях сигнальных молекул казалось туманной и отдаленной задачей. С развитием представления об интегративной функции медиаторов эта задача наполнилась смыслом. Рассмотренная в статье теоретическая модель гетерохимической нейронной системы позволяет связать две группы фактов — факты, касающиеся интегративной функции медиаторов, и известные, но не имевшие объяснения данные о множественности медиаторных веществ. Меняя химическую ситуацию специфическим образом, каждое из них по-своему интегрирует систему, складывая отдельные ответы в целостный специфический ответ. Гетерохимизм нейронов понимается, таким образом, как фактор, определяющий функциональный репертуар локальной нейронной системы: при n транмиттеров она может иметь как минимум n состояний*.

В представленном здесь виде модель имеет качественный характер, но очевидно, что ее существенные параметры, такие как размеры секреторных расширений, их распределение на терминальных ветвях аксона, вероятность случайных контактов в условиях суперпозиции ветвлений нескольких нейронов, доступны количественному анализу. Также вполне доступен рассмотрению вопрос о том, какая из двух идеализаций, синаптическая или гетерохимическая, ближе к нейробиологической реальности. Собственные и литературные данные о феноменологии и нейрональной основе медиатор-зависимого поведения, а также о строении нейропиля указывают на то, что ганглий «модельных» беспозвоночных весьма близок к идеальному гетерону**. Однако в общем кажется плодотворной точка зрения, что каждая из двух концептуальных моделей описывает предельную ситуацию, а спектр реальных условий, представленных в естественных системах нейронов, находится в промежутке между этими крайностями.

* Это утверждение удобно для идеализованной ситуации, но следует иметь в виду, что в реальных нейронных системах имеются дополнительные возможности расширения репертуара. Так, различными бывают целостные ответы системы на смесь веществ, на разные концентрации одного и того же транмиттера.

** В идеализованной макросистеме, построенной из нескольких или многих гетеронов, взаимодействия между ними обеспечиваются межгетеронными проекциями. На надгетеронном уровне необходима, следовательно, анатомическая организация. Но специфический характер сигнала, поступающего в гетерон с входного, проекционного нейрона, определяется специфичностью сигнальной молекулы.

Среди медиаторных веществ, интегративные функции которых сейчас изучаются, серотонин подвергся, пожалуй, наиболее широкому сравнительно-физиологическому исследованию. Это позволило подметить черты сходства в том, как серотонин интегрирует поведение у разных животных. В настоящей статье приведены факты и доводы в пользу предположения, что эти сходные черты унаследованы от общего предка.

Данные сравнительной физиологии позволяют реконструировать некоторые черты анцестрального механизма серотонинергической регуляции поведения, т. е. того механизма, который существовал у древних, предковых форм метазоа. Можно назвать по крайней мере следующие три особенности этого гипотетического механизма: продукция серотонина специфическими нейронами или их клеточными предшественниками высока при голоде и падает у сытых животных; активация клеточных рецепторов серотонина приводит в действие эффекторы, обеспечивающие добывание пищи, и подавляет действие механизмов, обеспечивающих оборонительное поведение; и положительная обратная связь в цепи взаимодействий, начинающейся секрецией серотонина и завершающейся поведенческим ответом, обеспечивает самоусиление процесса.

Знания об антагонизме между серотонином и дофамином не включены в реконструкцию, так как они получены на разных представителях единственного зоологического типа — моллюсках. Этот механизм мог, следовательно, существовать у примитивных моллюсков, но пока нет оснований думать, что так же было у их предшественников.

Пусть филогенетические реконструкции не подлежат прямой проверке, их истинность устанавливается при проверке вытекающих из реконструкции предсказаний. Предсказания предложенной гипотезы иногда вполне очевидны. Например, имеются данные о том, что содержание серотонина в «одном и том же» идентифицируемом нейроне у разных особей одного вида моллюсков может быть очень различным [36]; гипотеза дает этому свое объяснение, что несложно проверить. Менее очевиден, но более важен вывод, что все частные функции серотонина являются дериватами его протофункции. Например, серотонин играет ключевую роль в механизмах обучения (см. [2]). Вывести эту функцию из физиологии питания, очевидно, нелегко.

Но если гипотеза о протофункции серотонина верна, то и такая задача не кажется безнадежной.

Литература

- [1] Аршавский Ю. И., Гельфанд И. М., Деягина Т. Г. и др. Нейронные механизмы управления локомоцией крылоногого моллюска *Clione limacina* // Журн. общ. биологии. 1987. Т. 48. № 3. С. 325–339.

- [2] Балабан П. М. Механизмы оборонительного поведения: исследование простой нейробиологической модели // Журн. общ. биологии. 1987. Т. 48. № 3. С. 340–349.
- [3] Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М.: Наука, 1967.
- [4] Вагнер Н. П. Беспозвоночные Белого моря. Т. 1. СПб., 1885. 218 с.
- [5] Каботянский Е. А., Сахаров Д. А. Моноаминергическое управление эффекторами у морского ангела // Тез. докл. Всесоюз. симпоз. «Физиология медиаторов. Периферический синапс». Казань, 1984. С. 109–111.
- [6] Каботянский Е. А., Сахаров Д. А. Катехоламинергические нейроны крылоногого моллюска *Clione limacina* // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1989. Т. 25. № 3. С. 295–304.
- [7] Каботянский Е. А., Незлин Л. П., Сахаров Д. А. Распределение серотонин-иммунореактивных нейронов в глотке планарии // Простые нервные системы. Л.: Наука, 1988. С. 133–137.
- [8] Коштыяниц Х. С. О соотношении между автоматической и рефлекторной деятельностью // Журн. общ. биологии. 1961. Т. 22. № 5. С. 364–371.
- [9] Коштыяниц Х. С., Шаланки Я. Данные о физиологической основе периодической деятельности у анодонты // Журн. общ. биологии. 1958. Т. 19. № 3. С. 212–216.
- [10] Кэндел Э. Клеточные основы обучения. М.: Мир, 1980.
- [11] Литвинова Н. М., Орловский Г. Н. Пищевое поведение крылоногого моллюска *Clione limacina* // Бюл. МОИП. Отд. биол. 1985. Т. 90. № 4. С. 73–77.
- [12] Малютина Л. В., Сахаров Д. А. Активация ресничной локомоций планарий 5-гидрокситриптофаном // ДАН СССР. 1988. Т. 299. № 2. С. 503–505.
- [13] Салимова Н. Б., Милошевич И. Серотонинсодержащие нейроны в ганглиях активных и зимнеспящих улиток *Helix lucorum* // ДАН СССР. 1987. Т. 294. № 5. С. 1261–1264.
- [14] Сахаров Д. А. Организация гетерогенных нейронных систем // Тр. XIV съезда Всесоюз. физиол. о-ва им. И. П. Павлова. Т. 1. Баку, 1983. С. 175–177.
- [15] Сахаров Д. А. Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // Простые нервные системы. Ч. 2. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1985. С. 78–80.
- [16] Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: концептуальная модель гетерохимической нервной системы // Тезисы докл. междунар. симпоз. «Интегративная деятельность нейрона: молекулярные основы». М., 1988. С. 109–110.
- [17] Сахаров Д. А., Каботянский Е. А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином // Журн. общ. биологии. 1986. Т. 47. № 2. С. 243–245.
- [18] Сентаготай Я., Арбиб М. Концептуальные модели нервной системы. М.: Мир, 1976. 198 с.
- [19] Эделмен Дж., Маунткэсл В. Разумный мозг. М.: Мир, 1981.
- [20] Arshavsky Yu. I., Beloozerova I. N., Orlovsky G. N., Panchin Yu. V., Pavlova G. A. Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina* I–IV // Exp. Brain Res. 1985. Vol. 85. No. 2. P. 255–293.
- [21] Audesirk G., McCaman R. E., Willows A. O. D. The role of serotonin in the control of pedal ciliary activity by identified neurons in *Tritonia diomedea* // Comp. Biochem. Physiol. 1979. Vol. 62C. No. 1. P. 158–91.
- [22] Barnes G. E. The behaviour of *Anodonta cygnea* L. and its neurophysiological basis // J. Exp. Biol. 1955. Vol. 32. No. 1. P. 158–174.
- [23] Glover J. C., Kramer A. P. Serotonin analog selectively ablates identified neurons in the leech embryo // Science. 1982. V. 216. P. 317–319.

- [24] Grillner S., Wallen P., Dale N., Brodin L., Buchanan J., Hill R. Transmitters, membrane properties and network circuitry in the control of locomotion in lamprey // Trends Neurosci. 1987. Vol. 10. P. 34–41.
- [25] Kabotyanski E. A., Sakharov D. A. Monoamine-dependent behavioural states in the pteropod mollusc *Clione limacina* // Symposia Biologica Hungarica. 1988. Vol. 36. P. 463–476.
- [26] Koester J., Koch U. T. Neural control of the circulatory system in *Aplysia* // Experientia. 1987. Vol. 43. P. 972–980.
- [27] Kupfermann I., Weiss K. R. The role of serotonin in arousal of feeding behaviour of *Aplysia* // Serotonin Neurotransmission and Behaviour. Cambridge, MA: MIT Press, 1981. P. 255–287.
- [28] Leake L. D. Leech Retzius cells and 5-hydroxytryptamine — minireview // Comp. Biochem. Physiol. 1986. Vol. 83C. No. 2. P. 229–239.
- [29] Leake L. D., Griffith S. G., Burnstock G. 5-Hydroxytryptamine-like immunoreactivity in the peripheral and central nervous systems of the leech *Hirudo medicinalis* // Cell Tissue Res. 1986. Vol. 239. No. 1. P. 123–130.
- [30] Leake L. D., Woodward S. K. A. The leech Retzius cell: A multiaction neuron // Symposia Biologica Hungarica. 1988. Vol. 36. P. 37–48.
- [31] Lent C. M. Ingestive behaviour decreases the serotonin in the leech C. N. S. // Soc. Neurosci. Abstr. 1985. Vol. 11. P. 480.
- [32] Lent C. M., Dickinson M. H. Serotonin integrates feeding behaviour of the medicinal leech // J. Comp. Physiol. 1984. Vol. 154A. P. 457–471.
- [33] Livingstone M. S., Harris-Warrick R. M., Kravitz E. A. Serotonin and octopamine produce opposite postures in lobsters // Science. 1980. Vol. 208. P. 76–79.
- [34] Mackey S., Carew T. J. Locomotion in *Aplysia*: Triggering by serotonin and modulation by bag cell extract // J. Neurosci. 1983. Vol. 3. P. 1469–1477.
- [35] Marder E. Mechanisms underlying neurotransmitter modulation of a neuronal circuit // Trends Neurosci. 1984. Vol. 7. P. 48–53.
- [36] McCaman M. W., Ono J. K., McCaman R. E. 5-Hydroxytryptamine measurements in molluscan ganglia and neurons using a new sensitive technique // J. Neurochem. 1984. Vol. 325. P. 1111–1113.
- [37] Nisbaum M. P. Synaptic basis of swim initiation in the leech // J. Exp. Biol. 1986. Vol. 122. P. 303–321.
- [38] Norekian T., Zakharov I. Effects of serotonin on pleural and pedal neurones involved in inhibitory control of locomotion in *Clione* // Signal Molecules and Mechanisms of Animal Behaviour (abstracts). Puschino, 1989. P. 44.
- [39] Palovcik R. A., Basberg B. A., Ram J. L. Behavioural state changes induced in *Pleurobranchaea* and *Aplysia* by serotonin // Behav. Neural Biology. 1982. Vol. 35. P. 383–394.
- [40] Pearl R. The movement and reactions of freshwater planarians: a study of animal behavior // Quart. J. Micr. Sci. 1903. Vol. 46. P. 509–714.
- [41] Sakharov D. A., Golubev A. L., Malyutina L. V., Kabotyanski E. A., Nezlin L. P. Serotonergic control of ciliary locomotion in a turbellarian flatworm // Symposia Biologica Hungarica. 1988. Vol. 36. P. 479–491.
- [42] Sakharov D. A., Hiripi L., Salánki J. Pharmacologically induced stereotyped locomotory movements in the pelecypod mollusc, *Anodonta cygnea* // Comp. Biochem. Physiol. 1989a. Vol. 92C. No. 2. P. 343–347.
- [43] Sakharov D. A., Milošević I., Salimova N. Drug-induced locomotor stereotypies in *Aplysia* // Comp. Biochem. Physiol. 1989b. Vol. 93C. No. 1. P. 161–166.

- [44] *Sakharov D. A., Salánki J.* Effects of dopamine antagonists on snail locomotion // *Experientia*. 1982. Vol. 38. P. 1090–1091.
- [45] *Salánki J.* The effect of serotonin and catecholamines on the nervous control of periodic activity in fresh-water mussel (*Anodonta cygnea*) // *Comp. Biochem. Physiol.* 1963. Vol. 8. P. 163–171.
- [46] *Salánki J.* Monoaminergic mechanisms in the regulation of periodicity in bivalves // *Neurotransmitters. Comparative aspects*. Budapest: Akad. Kiado, 1980. P. 425–449.
- [47] *Sombati S., Hoyle G.* Generation of specific behaviours in a locust by local release into neuropil of the natural neuromodulator octopamine // *J. Neurobiol.* 1984. Vol. 15. P. 481–506.
- [48] *Syed N. T., Harrison D., Winlow W.* Locomotion in *Lymnaea* — Role of serotonergic motoneurons controlling the pedal cilia // *Symposia Biologica Hungarica*. 1988. Vol. 36. P. 387–399.
- [49] *Walker R. J.* Transmitters and modulators // *The Mollusca*. Vol. 9. L.; N. Y.: Acad. Press, 1986. P. 279–485.
- [50] *Welsh J. H., Williams L. D.* Monoamine-containing neurons in planaria // *J. Comp. Neurol.* 1970. Vol. 138. No. 1. P. 103–116.
- [51] *Willard A. L.* Effects of serotonin on the generation of the motor programme for swimming by the medicinal leech // *J. Neurosci.* 1981. Vol. 1. P. 936–944.

2001

Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных

Дьяконова В. Е. Журнал эволюционной биохимии и физиологии.
2001. Т. 4. С. 253–261.

Введение

Физиология опиоидергических регуляторных систем родилась в 1975 г., когда из головного мозга лабораторных млекопитающих были выделены два эндогенных лиганда опиатных рецепторов — пентапептиды лейцин- и метионинэнкефалин. Это открытие дало ответ на давний вопрос: для чего предназначены в мозге и периферических системах человека те рецепторные субстанции, на которые действуют алкалоиды опия и их синтетические аналоги. Одновременно возник новый вопрос, характерны ли эндогенные опиаты только для человека и высших млекопитающих. В 1980-х гг. вышли первые работы по опиоидам беспозвоночных, а затем и по опиоидной регуляции у одноклеточных. Сейчас уже очевидно, что опиоидные пептиды относятся к наиболее древним сигнальным молекулам. Можно ли на основании сравнительных данных получить представление о происхождении и эволюции физиологических функций этой сигнальной системы?

Основной объем сравнительно-физиологических исследований опиоидной системы пришелся на конец 80-х — начало 90-х гг. Большинство работ этого периода было посвящено воспроизведению уже известных для млекопитающих эффектов опиоидов на разнообразных беспозвоночных моделях. В результате такого подхода было показано, что несколько классических для млекопитающих функций опиоидов существует и у низших организмов. По-видимому, эти функции высококонсервативны. К середине 90-х гг. наметился спад поведенческих исследований, на место которых пришли биохимические и молекулярно-биологические работы по опиоидам беспозвоночных. Возможно, вслед за уточнением структуры опиатных молекул у низших животных снова продолжатся сравнительно-физиологические исследования регуляторных функций опиоидов.

Задача нашего обзора — систематизировать уже имеющийся материал, накопленный во время «первой волны» поведенческих исследований, тем более что, несмотря на ограниченность и разрозненность имеющихся фактов, определенные выводы и предположения этот материал всё же позволяет сделать.

Имеющиеся в литературе обзоры по опиоидной системе беспозвоночных посвящены в основном биохимическим и иммуногистохимическим исследованиям [1, 2]. В них представлена достаточно полная информация о том, у каких видов обнаружены опиатные молекулы и рецепторы, какие именно и с помощью каких методов. Поэтому настоящий обзор будет посвящен исключительно влиянию опиатных лигандов на разные формы поведения.

Материал будет систематизирован по той же системе, которая используется в обзорах, регулярно публикуемых журналом «Peptides» (например, [3]), т. е. по типам поведения, которые регулируются этими пептидами. Хотя химически и иммуногистохимически эндогенные опиоиды были выявлены у большого числа беспозвоночных, регуляторные функции этих пептидов изучались на немногих представителях — на двух видах простейших, у планарии, пиявки, дождевого червя, некоторых моллюсков, ракообразных и насекомых. В этой последовательности и будут описаны функции опиоидов внутри каждого раздела.

1. В каких ситуациях активируется эндогенная опиоидная система?

Обзор поведенческих функций опиоидов у беспозвоночных удобно начать с рассмотрения тех ситуаций, для которых были найдены свидетельства эндогенной активации опиоидной системы.

1.1. Моллюски

Вызванная стрессом опиоид-зависимая аналгезия была первым поведенческим феноменом, выявленным на моллюсках по аналогии с млекопитающими. Появились работы, в которых доказывалось, что у гастропод опиатные агонисты вызывают обезболивание. В опытах на разных наземных улитках и слизнях морфин (0,1–10 мкМ) увеличивал латентный период поднятия ноги улитки при помещении на нагретую (40° С) поверхность [4–10]. Сходное обезболивающее действие оказывали разнообразны стрессогенные воздействия: вращение в центрифуге, предъявление новых химических стимулов, боль, высокая и низкая температура [4, 11]. Аналгетические эффекты болевого и теплового стресса снимались налоксоном в дозе 1 мг/кг [8, 11], а длительность

вызванной стрессом анальгезии могла быть увеличена введением ингибитора эндогенной энкефалиназы [10].

Помимо анальгезии следствием стрессов были и другие эффекты, сходные с эффектами экзогенных опиатных лигандов и снимавшиеся налоксоном. К их числу относятся активация пищевого поведения [8] и активация иммунцитов [12].

Таким образом, хотя прямых измерений содержания эндогенных опиоидов не проводилось, были получены убедительные косвенные свидетельства активации эндогенной опиоидной системы моллюсков во время стресса. Все эти данные подтверждали существование у моллюсков анальгезии, вызванной стрессом, и участие эндогенных опиоидов в нейрхимическом механизме этого явления.

В чем адаптивный смысл активации эндогенной опиоидной системы при стрессе? Чтобы ответить на этот вопрос, мы изучали поведение наземной легочной улитки на нагретой поверхности [13]. Оно состоит из двух фаз, каждая из которых включает серию последовательных движений. Первая фаза — ретракция (втягивание в раковину), вторая — протракция и поисковое поведение. Поисковое поведение включает поднятие ноги над поверхностью, повороты и ощупывания поверхности щупальцами.

Инъекция мет- или лей-энкефалина (1 мкг/г) вызывала депрессию первой фазы поведения: уменьшалось число улиток, демонстрирующих полное втягивание в раковину и увеличивалось число животных со слабыми (втягивание щупалец) и нулевыми ноцицептивными реакциями. Кроме того, энкефалины снижали длительность этой фазы, т.е. время, которое улитки проводят внутри раковины. Вторая фаза поведения была значительно активирована у улиток, получивших энкефалин, по сравнению с контрольной группой, инъецированной физиологическим раствором. Эта фаза начиналась раньше и включала большее число поисковых движений. Введение антител к мет- или лей-энкефалину вызвало противоположный энкефалинам эффект, а именно — увеличение числа улиток, демонстрировавших полное втягивание, увеличение длительности сжатого состояния и уменьшение числа поисковых движений, т.е. была активирована первая фаза и подавлена вторая. Результаты опытов свидетельствуют, что активация эндогенной опиоидной системы во время болевого стресса может быть необходима для изменения стратегии защитного поведения. В условиях, когда пассивно-оборонительная стратегия не обеспечивает защиты от болевого фактора, активация опиоидной системы позволяет быстрее перейти к активному избеганию, включая поиски ухода [13].

На моллюске аплизии была выявлена известная для млекопитающих функция опиоидов — подавление реактивности к раздражителям во время полового поведения. Особи во время спаривания демонстрировали сниже-

ние ответа отдергивания жабры, вызванного тактильной стимуляцией. Этот эффект снимался 1 мкМ налоксона, причем в большей степени у животных с женской половой ролью [14, 15].

1.2. Краб

На крабе *Chasmagnatus* также было найдено свидетельство активации эндогенной опиоидной системы при стрессе. В качестве стрессорного фактора использовали резкое надвигание на животное тени, что вызывало испуг и реакцию избегания. Однако при повторных затемнениях краб постепенно перестает реагировать на тень как на потенциальную опасность и не убегает. Кроме того, после серии таких воздействий отмечалось снижение болевой реакции на удар электрическим током. Налоксон (1,6 мкг/г) усиливал реакции избегания, тормозил привыкание к повторяющимся затемнениям и препятствовал проявлению анальгезии. Это указывает на участие эндогенной опиоидной системы в механизме привыкания к повторяющемуся сигналу потенциальной опасности [16].

1.3. Таракан

Налоксон (1 мкг/г) вызывал изменения в пищевом поведении голодных тараканов и не влиял на поведение сытых [17]. Это наблюдение может свидетельствовать о том, что у тараканов, так же как и у млекопитающих [18, 19], голод вызывает активацию эндогенной опиоидной системы.

Таким образом, информация о том, когда активируется эндогенная опиоидная система, существует пока только для высших беспозвоночных — моллюсков, ракообразных и насекомых. Она крайне недостаточна даже для представителей этих групп, и в ряде случаев имеется лишь указание на возможную активацию. Ситуации оказались достаточно разнообразными: разные виды стрессов (моллюски и крабы), спаривание (моллюски), голод (насекомые). Характерно, что для всех этих случаев известна активация опиатной системы и у млекопитающих. В этом разнообразии можно увидеть и некоторую закономерность, а именно, во всех случаях активация вызывала подавление защитных реакций и наблюдалась в тех ситуациях, когда защитное поведение мешало (или могло помешать) реализации более важных в данный момент программ поведения. Наиболее убедительно этот вывод подтверждает пример с поведением улитки на нагретой поверхности, когда активация опиатной системы, подавляя ноцицепцию, позволяла реализоваться поисковому поведению и активному избеганию. Согласуются с ним и все остальные примеры. В нейроэтологии достаточно давно обсуждается идея иерархии поведенческих программ. В большинстве случаев защитное пове-

дение стоит на вершине этой иерархии, и его активация вызывает остановку всех других поведенческих актов. Однако возможны ситуации, когда другие поведенческие программы оказываются важнее (для жизни особи или вида), и происходит эндогенное подавление защитных реакций. Такими ситуациями оказались все описанные выше случаи активации эндогенной опиоидной системы у беспозвоночных.

Можно предположить, что одной из древних функций опиоидной системы была регуляция адекватного уровня защитного поведения. В следующем разделе будут рассмотрены данные по влиянию опиатных лигандов на защитное поведение разных групп беспозвоночных.

2. Защитное поведение

2.1. Простейшие (трубач)

Крупная ресничная инфузория *Stentor* реагирует сокращением тела на механическое раздражение (резкое смещение субстрата). Физиология этого защитного поведения подробно изучена [20]. При раздражении открываются механочувствительные кальциевые каналы поверхностной мембраны. Входящий ток кальция создает локальную деполяризацию — механорецепторный потенциал, который при достижении порогового уровня вызывает генерацию кальциевых спайков. Каждому спайку соответствует сокращение тела.

Уже давно было показано, что микромолярные концентрации морфина снижают вероятность сократительного ответа на механический стимул [21]. Этот феномен был подтвержден в поведенческих и электрофизиологических экспериментах с проверкой эффективности морфина, четырех опиатных нейропептидов и одного аналога энкефалина [22]. Наиболее сильным из шести лигандов оказался бета-эндорфин (1 мкМ). В широком диапазоне трансмембранных потенциалов он снижал входящий ток кальция, т. е. амплитуду механорецепторного потенциала, и при этом не влиял на другие характеристики мембраны. При длительном (2 ч и более) действии эндорфина развивалось привыкание. Эффект был избирательным для механического стимула и не распространялся на сокращения, вызванные световой или электрической стимуляцией. Блокирование эффекта налоксоном (1, 10, 100 мкМ) и коклюшным токсином указывает на опосредование данного эффекта опиатным рецептором и G-белком.

2.2. Кольчатые черви (пиявка)

На пиявке *Haemopis marmorata* [23] описан сходный, подавляющий реакцию на тактильные стимулы, эффект морфина. Первая стадия ответа на инъек-

цию была одинаковой у контрольных и морфин-инъектированных пиявок, и те, и другие становились гиперактивными. Однако через 5–10 мин после инъекции контрольные пиявки прикреплялись к стенкам аквариума, на тактильные раздражители отвечали так же, как и до инъекции, тогда как получившие инъекцию морфина пассивно опускались на дно аквариума и не отвечали ни на какие тактильные стимулы, за исключением ранящих. Эффект продолжался до 4 суток, на 5-е сутки поведение животных полностью восстанавливалось.

2.3. Моллюски (легочные улитки и слизни)

В предыдущем разделе было описано ингибирующее влияние опиоидов на защитные ноцицептивные реакции моллюсков, вызванные болевыми стимулами. Сходное действие оказывали опиатные агонисты на защитное поведение, вызванное другими стимулами. У виноградной улитки морфин (0,1–10 мкМ) повышал порог защитной реакции втягивания в раковину в ответ на тактильный стимул. Эффект снимался налоксоном (1–10 мкМ) [24].

На водной улитке большом прудовике (*Lymnaea stagnalis*) изучали регуляцию ответов на тактильное раздражение щупальца. Прудовики демонстрируют широкий репертуар таких ответов — от ориентировочной реакции (поворот в сторону раздражителя) до наиболее сильной защитной реакции — полного втягивания тела в раковину. Налоксон (10, 50, 100 мкМ) сдвигал распределение ответов в сторону усиления защитных реакций. Кроме того, наблюдалось самопроизвольное высвобождение защитной поведенческой программы — резкого втягивания в раковину. Напротив, морфин (10, 50 мкМ) уменьшал долю как ориентировочных, так и защитных ответов, преобладало же игнорирование стимула. В целом результаты показали, что у прудовика существует тоническая активность опиоидной системы, подавление которой приводит к высвобождению самопроизвольного и усилению вызванного защитного поведения [25, 26]. Эти выводы подтвердились и в электрофизиологических экспериментах на мотонейронах, ответственных за натягивание раковины. В условиях изолированной нервной системы, т. е. в отсутствие сенсорного притока, налоксон вызывал на этих нейронах залпы активности, характерные для реакций натягивания раковины, а также медленную деполяризацию, приводящую к постепенному усилению ответа на приходящий залп ВПСР (В. Дьяконова, неопубликованные данные).

Результаты электрофизиологических экспериментов на изолированной ЦНС виноградной улитки также свидетельствуют о том, что опиатные агонисты могут подавлять центральные механизмы защитного поведения моллюсков. Проверяли действие опиатных лигандов на клетки, являющиеся командными нейронами оборонительного поведения [27, 28], а именно:

Пл1, ППа3 и ЛПа3. Антагонист опиатных рецепторов налоксон (100 мкМ) вызывал появление нерегулярных, вызванных залпов активности на нейроне Пл1. Агонист мю-рецепторов DAGO (50 мкМ) снижал ответ ППа3 на электрическую стимуляцию, и этот эффект снимался налоксоном (В. Дьяконова, неопубликованные данные). Кроме того, агонисты мю- и каппа-рецепторов снижали амплитуду деполяризующего тока, вызванного ацетилхолином на этих нейронах [29, 30], и их эффекты также снимались налоксоном. Следует отметить, что именно ацетилхолин активирует защитное втягивание улитки в раковину [31].

У виноградной улитки во время защитного поведения прерывается дыхательный ритм. Сходным образом в электрофизиологических экспериментах действовал налоксон, выключая эндогенные ритмические пачки на респираторных нейронах. Опиатные агонисты совместно с серотонином, напротив, запускали дыхательный ритм в тех случаях, когда его не было исходно [32, 33].

2.4. Ракообразные

Крабы: *Carcinus mediterraneus*, *Chasmagnathus*.

В уже описанной в предыдущем разделе экспериментальной модели с надвигающейся тенью изучали и влияние опиатных лигандов на реакцию убегания [16, 34–37]. Морфин (25–100 мкг/г) дозо-зависимо уменьшал вероятность убегания и вызывал эффект, сходный с эффектом многократного предъявления стимула. Было показано, что морфин не влияет на сенсорную чувствительность — оптокинетическая активность и зрительное разрешение не менялись у крабов после инъекции морфина. Практически исключено и эфферентное звено — локомоторная активность, как мишень действия опиатов, поскольку морфин повышает двигательную активность крабов, а не тормозит ее [38]. Авторы предполагают, что опиоиды влияют на одно из центральных звеньев поведения, а именно на способность крабов ассоциировать потенциальную опасность со стимулом.

2.5. Насекомые

Четыре модели использовались для оценки защитных и болевых поведенческих программ насекомых — избегание нагретой поверхности [39], ответ сверчка на тактильное раздражение [40], дейматическая реакция богомола, вызванная электрическим ударом [41], и жалящая реакция пчелы [42]. Морфин увеличивал время избегания сверчком нагретой поверхности (0,32, 0,52, 0,69 мг/г), повышал порог реакции богомола на электрический ток (300, 400 мкг/г) и вызывал 50%-ное ингибирование жалящего рефлекса пчелы (927 мкг/г). Во всех случаях эффекты морфина не проявлялись на фоне налоксона. Инъекция од-

ного антагониста (50, 100 мкМ) усиливала защитное поведение сверчка в ответ на тактильное раздражение церки [40]. На сверчке было продемонстрировано и привыкание к морфину: животные, в течение четырех дней получавшие морфин, уже не отличались от контрольных в тестах на болевую чувствительность; анальгезия достигалась лишь при увеличении дозы агониста [39].

Таким образом, у всех исследованных к настоящему моменту беспозвоночных эффекты опиатных лигандов на защитное поведение оказались односторонними. Агонисты вызвали его подавление, а антагонисты снимали этот эффект или сами по себе вызвали активацию защитных реакций. Эта сигнальная роль опиоидов является, по-видимому, не только консервативной, но и одной из наиболее древних, так как обнаружена даже у донервных, одноклеточных организмов.

Примечательно, что у инфузории участие опиатных рецепторов в ингибировании сократительного ответа специфично только для тактильных стимулов. У кольчатых червей (пиявок) влияние опиатов на защитные реакции, вызванные другими стимулами кроме тактильных, не проверялось. Но уже у всех высших беспозвоночных (моллюски, крабы и насекомые) эндогенная опиоидная система тормозит защитные реакции, вызванные самыми разными стимулами (тактильная стимуляция разных частей тела, высокая температура, электрический удар, визуальные стимулы). Моторные акты, обеспечивающие эти опиоид-зависимые защитные реакции, также различны: отдергивание, сжатие, убежание, но есть и более специфичные, как, например, жалящий рефлекс пчелы. Можно думать, что у высших беспозвоночных опиоиды контролируют центральные звенья генераторов защитных реакций. Кроме того, для этих же групп животных показано, что опиоидная система обладает тонической активностью, определяющей фоновый уровень защитного поведения.

3. Пищевое поведение

Помимо подавления защитных реакций, стрессорные воздействия вызывали увеличение потребления пищи у моллюсков и тараканов, и эти эффекты также снимались налоксоном. Непосредственно действие опиатных лигандов на пищевую активность наблюдалось у разнообразных беспозвоночных животных.

3.1. Простейшие

Морфин, мет-энкефалин и бета-эндорфин ингибировали пиноцитоз у амебы [43]. Эффект снимался налоксоном или добавлением в среду кальция, что

свидетельствует об участии опиатных рецепторов и согласуется с данными о влиянии опиоидов на кальциевый баланс и участии кальция в механизмах пиноцитоза. Сходный ингибирующий эффект лей- и мет-энкефалина (10 и 2 нМ соответственно) на фагоцитоз *Tetrahymena* был описан другими авторами [44]. Как и у амёбы, эффект снимался налоксоном (2 нМ) и кальцием.

3.2. Кольчатые черви

У дождевого червя наиболее высокое содержание опиоид-подобных пептидов (мет-, лей-энкефалин, бета-эндорфин) было выявлено в том участке пищевода, где выделяются пищеварительные ферменты. Аппликация этих пептидов на изолированный пищевод замедляла его сокращения, на основании чего было высказано предположение, что опиоиды усиливают эффективность пищеварительного процесса, увеличивая время прохождения пищи через него [45–47].

3.3. Моллюски

Морфин вызывал увеличение количества потребляемой пищи виноградными улитками [9] и слизнями [8, 48–50]. Все эффекты снимались налоксоном или налтрексоном. Введение одного налоксона (10 нМ) подавляло пищевое поведение виноградной улитки [9], но не влияло на потребление пищи слизнями. На слизнях было проверено также действие агониста каппа-рецепторов U-50,488H, но результаты двух групп исследователей не совсем совпадали. Kavaliers и сотрудники [51] в экспериментах *in vivo* показали активирующее влияние агониста, Wong и сотрудники [50] не обнаружили эффекта *in vivo* (0,01, 0,1, 1 и 10 мг/кг). Последняя группа пыталась также разобраться в механизмах активации опиоидами пищевого поведения слизней. Однако результаты электрофизиологических и поведенческих опытов плохо согласовались. В электрофизиологическом эксперименте на препарате буккальных и церебральных ганглиев с сенсорной и моторной периферией морфин (1 и 10 мг/кг) не действовал, а каппа-агонист (0,01, 0,1, 1 и 10 мг/кг), напротив, увеличивал длительность периодов пищевой активности.

В опытах на прудовиках налоксон (0,1 мМ) уменьшал на 40 %, а морфин (0,05 мМ) увеличивал на 30 % количество потребляемой пищи [26]. Кроме того, в поведенческих и электрофизиологических экспериментах было замечено, что опиатные лиганды меняют характер пищевой активности этих улиток. Действие налоксона выражалось в том, что размер отдельного проеденного участка на листе существенно уменьшался, а общее число таких отверстий увеличивалось. Морфин (0,05 мМ) вызывал прямо противоположный эффект. Нейрофизиологические корреляты таких поведенческих эффектов наблюда-

лись и в условиях изолированного препарата ЦНС. Налоксон разбивал периоды пачечной активности буккального генератора пищевой моторики на короткие эпизоды, агонист мю-рецептора, DAGO (0,05 мМ), увеличивал длительность эпизодов. Поскольку налоксон вызывал у прудовика высвобождение защитной программы, которая, как известно, прерывает пищевую активность, было высказано предположение, что учащение перерывов в моторике радулы и общее снижение количества съеденной пищи под влиянием налоксона связано с его активирующим действием на защитное поведение [25, 26].

Существует пример, свидетельствующий о том, что опиоиды участвуют в пищевом / охотничьем поведении хищного крылоногого моллюска морского ангела. У этого животного энкефалин-иммунопозитивные нейроны были выявлены в буккальных придатках хватательных щупалец [52], ответственных за поимку и удержание добычи, а налоксон блокировал тактильные входы от этих органов в электрофизиологическом эксперименте [53].

3.4. Насекомые

У тараканов агонист каппа-рецепторов U-50,488H (0,1–10 мг/кг) дозо-зависимо увеличивал количество потребляемой пищи, тогда как агонист мю-рецепторов морфин (1–20 мг/кг) не влиял на потребление пищи [17]. Налоксон (1 мг/кг) снижал эффекты U50,488H, но не снимал их полностью. Механизмы действия опиоидов на пищевое поведение тараканов остались неизученными. Мет-энкефалин- и бета-эндорфин-иммунореактивные элементы [54], а также опиатные рецепторы были выявлены в области среднего пищевода [55], что указывает на возможное существование и периферической опиоидной регуляции пищевой активности.

У мухи *Calliphora* также было выявлено стимулирующее влияние опиоидов на пищевое поведение. Энкефалин-иммунореактивные элементы были обнаружены в грудных ганглиях [56, 57], а аппликация аналога мет-энкефалина (0,01 мМ) стимулировала выделительную функцию слюнных желез [58].

Таким образом, у всех исследованных беспозвоночных, кроме одноклеточных, опиатные агонисты активируют пищевое поведение. Такие же эффекты вызывают опиоиды и у млекопитающих (например, [18, 19, 59]). Вполне вероятно, что здесь мы имеем дело с еще одной эволюционно консервативной функцией опиоидных пептидов. Трудно ответить на вопрос, является ли эта функция самостоятельной или исходно связана с регуляцией защитного поведения. Электрофизиологические опыты на прудовике показали наличие опосредованных эффектов опиатов на генератор движения радулы. У других животных обнаружены периферические эффекты (регуляция перистальтики пищевода у дождевого червя, слюнных желез у мухи). У многих видов опиоидергические нейроны выявляются в пищеварительном

тракте. В целом механизмы регуляции пищевого поведения опиоидами исследованы еще слабее, чем в случае защитного поведения.

4. Локомоция

4.1. Плоские черви

Морфин и мет-энкефалин подавляли локомоторную активность планарий вплоть до полного выключения [60]. Налоксон сам по себе вызывал гиперкинезию, что может свидетельствовать о наличии тонической активности опиоидной системы и хорошо согласуется с высоким содержанием мет-энкефалин-подобных пептидов в тканях планарии, выявленных радиоиммунным методом [61].

4.2. Кольчатые черви

На двух видах пиявок *Hirudo medicinalis* и *Haemopsis marmorata* был описан двухфазный эффект морфина: гиперлокомоция в течение первых 5–10 мин после инъекции и последующее полное торможение активности, продолжающееся до 4 суток [23, 62]. В. Непомнящих изучал влияние налоксона (0,1, 1 мМ) на поведение *Hirudo medicinalis* в открытом поле [63]. Антагонист снижал общую активность, изменяя соотношение в ней периодов плавания и ползания в пользу первого. Предполагается, что активация плавания под влиянием налоксона на фоне угнетения общей активности может являться составной частью избегательного поведения.

4.3. Моллюски

На виноградной улитке был выявлен довольно сложный характер влияния морфина на локомоторную активность [24]. При первом предъявлении морфин (0,1–10 мМ) вызывал состояние неподвижности и ригидности. Однако при повторных инъекциях (через каждые 6 ч в течение 4 суток) продолжительность фазы неподвижности снижалась и наступал период гиперактивности, в течение которого морфиновые улитки были активнее контрольных. Более того, повторное предъявление морфина постепенно блокировало естественную фазу неподвижности, наблюдаемую у контрольных животных вслед за гиперактивностью, вызванной инъекцией. Налоксон (1–10 мкМ) снимал оба эффекта морфина, ригидность и гиперактивность. Влияние самого налоксона на активность улитки проверено не было.

В опытах на *Lymnaea* налоксон и налтрексон (0,01, 0,05, 0,1 мМ) уменьшали процент подвижных улиток и скорость локомоции. Морфин (0,05, 0,1 мМ)

увеличивал процент активных улиток, но скорость локомоции достоверно не отличалась от контрольной. Кроме того, у улиток морфиновой группы наблюдались частые повороты, отрыв ноги от субстрата, поисковые движения и ощупывания поверхности. В электрофизиологических экспериментах налоксон оказывал тормозящее действие на серотонинергические цилиомоторные нейроны не только в изолированной ЦНС, но и в изолированных pedalных ганглиях. Это свидетельствует о том, что ответственные за регуляцию локомоторного поведения источники тонической секреции опиоидов, а также их мишени находятся в самих pedalных ганглиях прудовика. Агонисты опиатных рецепторов, морфин и DAGO (0,1 мМ), увеличивали частоту разрядов нейронов, а метаболический предшественник серотонина, 5-гидрокситриптофан (5НТР), снимал тормозные эффекты опиатных антагонистов на скорость локомоции и общую двигательную активность улиток [64].

4.4. Ракообразные

У краба (*Gesarcinus lateralis*) стойкий опиатный аналог FK 33824 вызывал дозо-зависимую активацию локомоторного поведения. Эффект был максимальным при 0,01 мМ-ной концентрации агониста и исчезал при повышении концентрации до 1 мМ. Налоксон (0,1 мкМ — 0,1 мМ) снимал эффект опиатного аналога, но сам по себе не вызывал значительных изменений в активности [65].

4.5. Насекомые

Морфин (1–20 мг/кг) и агонист опиатных каппа-рецепторов U-50,488H (1–10 мг/кг) оказывали противоположное влияние на локомоторную активность таракана: морфин вызывал активацию, а U-50,488H подавление локомоторной активности. Налоксон (1 мг/кг) неполностью подавлял эффект морфина и не вызывал достоверных изменений по сравнению с контролем, когда предъявлялся один [17].

Уникальная ситуация — противоположное действие аналогов мет- и лей-энкефалина — была выявлена в экспериментах на *Leucophaea*. DAMA (аналог мет-энкефалина) при аппликации на церебральные ганглии в полуинтактном препарате подавлял локомоцию, а DALA (аналог лей-энкефалина) активировал. Эффекты обоих агонистов снимались налоксоном [66].

Обзор опиатных эффектов на локомоцию разных беспозвоночных показывает, что эти эффекты у разных групп и видов не однонаправленны, как в случае защитного и пищевого поведения. Даже у одного вида они могут состоять из нескольких противоположных фаз, во многих случаях зависят от типа активируемых опиатных рецепторов и от экспериментальной ситуации. Интересно, что подобное разнообразие опиатных эффектов на локомотор-

ную активность сохраняется и у млекопитающих. В пределах одного вида локомоторные эффекты зависят от конкретной ситуации и от типа активируемых рецепторов.

Возможно, связь опиоидной системы с локомоцией вторична и опосредована. Просматривается некоторая корреляция с тактикой избегательного поведения. Например, антагонисты опиатных рецепторов вызывают торможение локомоции у моллюсков, использующих стратегию втягивания в раковину, и, наоборот, активацию локомоции у насекомых, использующих стратегию убегания.

5. Сложные и экзотические формы поведения

Помимо описанных выше элементарных регуляторных функций опиоидов, общих для самых разных зоологических групп, были найдены эффекты опиоидов на некоторые сложные и специфические формы поведения. К ним могут быть отнесены поисковое поведение улиток, смена окраски у краба, строительное поведение ручейника, социальная агрессия сверчка.

5.1. Поисковое поведение улиток

В ответ на внезапное предъявление нового нейтрального объекта (опускающийся в воду камешек) прудовики демонстрируют сложное поведение. В нем естественно различаются две фазы, названные непосредственным ответом и отставленным ответом. Непосредственный ответ носил пассивно-оборонительный характер и варьировал по интенсивности от сокращения щупальца до полного втягивания тела в раковину. Моторное поведение, которое начинало развиваться после непосредственного ответа, названное отставленным ответом, варьировало от ухода в противоположную сторону от объекта до целенаправленного движения к нему с последующим обследованием щупальцами и радулой. Налоксон (0,05, 0,1 мМ) вызывал смещение в сторону проявления сильных защитных реакций в непосредственном ответе, но подавление исследовательских реакций в отставленном ответе. Увеличивалось число улиток, демонстрирующих полное втягивание в раковину, реакции замирания и ухода от камня. Налоксон увеличивал также латентные периоды выхода из раковины и локомоции при помещении в новую среду [67].

5.2. Пигментация краба

Многие членистоногие обладают способностью менять окраску в зависимости от субстрата. Было обнаружено, что лей- и мет-энкефалин (0,01 мМ),

а также эндорфин (1 мкМ) стимулируют накопление черного и красного пигментов. Эффект снимался налоксоном (1 мкМ). Действие опиоидов, по-видимому, является центральным, так как инъекции агонистов в изолированные конечности не вызывали никакого эффекта [68], не было обнаружено и связывания радиоактивных опиатных лигандов пигмент-содержащими структурами [38]. Предполагается, что опиоиды потенцируют эффекты гормонов, ответственных за концентрацию соответствующих пигментов («*black and red pigment concentrating hormones*»).

5.3. Строительное поведение ручейника

Ручейник, или личинка веснянки (*Chaetopteryx villosa* F.), известен своим сложным строительным поведением. На стадии тестирования строительного материала для домика отбирается «лучший». Обычно ручейник предпочитает плоские и крупные частицы грунта, отбрасывая круглые и мелкие, но при дефиците «хорошего» материала становится менее разборчивым [69]. У ручейников, обработанных налоксоном (0,1 мМ), время тестирования каждой частицы снижалось, тогда как число выбракованных частиц увеличивалось, что вызывало в целом замедление строительства (В. А. Непомнящих, устное сообщение).

5.4. Социальное поведение сверчка

Если двух самцов сверчка поместить вместе на ограниченную территорию, у них развивается характерное агрессивное поведение, начинающееся с демонстрации силы, а при необходимости переходящее и в реальную драку. Победивший сверчок становится доминантом в паре, он сообщает о своей доминантности специальной песней и преследует проигравшего, пытаясь вытеснить его с территории. С этого момента у субординанта активируется защитное и избегательное поведение: при встрече с новым сверчком он не вступает в драку. У доминанта, напротив, подавляются защитные реакции и повышается агрессивность.

В опытах на *Gryllus bimaculatus* было обнаружено, что инъекция налоксона (0,05, 0,1, 1 мМ) доминантам, а также предварительно изолированным самцам активирует у них избегательное поведение, так что по этому показателю они становятся сходными с субординантными сверчками. Напротив, инъекция агониста мю-рецепторов DAGO (0,05 мМ) субординантам (и изолянтам) подавляла их защитное поведение. Кроме того, инъекция налоксона доминантам приводила к тому, что отношения в парах менялись на противоположные — доминант проигрывал и становился субдоминантом в 70 % случаев. В контрольной ситуации при повторном объединении сверчков в прежние пары процент изменившихся отношений не превышал 30 % [40].

Несколько неожиданным оказалось влияние опиоидов на агрессию сверчка. Налоксон (0,05, 0,1 мМ) не влиял на длительность и интенсивность драк предварительно изолированных сверчков, а также не изменял агрессии доминанта по отношению к проигравшему сверчку. Однако у субординантов и у самок сверчка, которые в норме не дерутся, налоксон высвобождал агрессивное поведение [70]. Эти данные указывают на то, что опиоидная система активирована у самок и субординантных самцов и принимает участие в подавлении агрессии. С этим предположением согласуются данные [71], свидетельствующие о количественных различиях в содержании энкефалин-подобных пептидов между самцами и самками насекомых, а также эффекты агониста мю-рецепторов DAGO на агрессию сверчка. DAGO (0,05 мМ) уменьшал интенсивность драк между изолянтами и существенно подавлял агрессию доминанта по отношению к субординанту [70].

Заключение

В последнее время становится всё очевиднее, что функция нейротрансмиттерных веществ не исчерпывается передачей сигналов с одного нейрона на другой через синаптическую щель. Не менее важно и то, что ответы разных клеточных мишеней на определенный трансмисмиттер складываются в хорошо скоординированное целое. Это позволяет говорить об интегративной функции нейротрансмиттера [72, 73].

Интегративные функции некоторых нейротрансмиттерных систем высших млекопитающих хорошо описаны. Данные сравнительной физиологии свидетельствуют о том, что эти функции — результат длительной эволюции нервной системы и механизм скоординированного влияния нейротрансмиттеров на локальные нейрональные ансамбли сформировался уже у примитивных организмов.

К числу таких древних сигнальных систем, удобных для изучения того, как возникли и развивались интегративные функции нейротрансмиттеров в эволюции, безусловно, принадлежит эндогенная опиоидная система. Обзор данных по поведенческим эффектам опиоидов у беспозвоночных показывает, что некоторые регуляторные функции опиоидов, известные у млекопитающих, обнаруживаются также у беспозвоночных. К ним относятся: вызванная стрессом анальгезия, регуляция (активация) пищевого поведения, контроль агрессии и защитного поведения. Сходными оказались и ситуации, при которых в норме происходит активация эндогенной опиоидной системы (разные виды стрессов, половое поведение, социальные взаимоотношения). Имеются указания и на то, что опиоиды могут использоваться в качестве подкрепления при обучении улиток [74]. В целом всё это еще раз подтверждает

представление о том, что опиоидная система и многие ее функции сформировались рано в эволюции.

Наиболее консервативной и древней функцией опиоидов, по-видимому, был контроль за адекватным уровнем защитных реакций. Это сигнальное значение, найденное уже у одноклеточных, могло стать основой для развития хорошо известной анальгетической функции опиоидов, а возможно, и многих других, поскольку многие виды активности зависят от защитного поведения. Легко представить, что, подавляя защитные реакции, опиоиды тем самым влияли и на альтернативные программы (пищевые, поисковые, локомоторные и т. д.), способствуя их реализации.

У высших беспозвоночных — моллюсков и членистоногих — функции эндогенной опиоидной системы уже широко дивергированы и сходны с таковыми у млекопитающих. В отличие от млекопитающих, у этих беспозвоночных эффекты опиоидов на разные формы поведения кажутся в большей степени скоординированными с защитным поведением. Эти группы животных могут представлять интерес для дальнейшего изучения механизмов такого скоординированного действия опиоидов на разные моторные программы, тем более что к их числу принадлежат классические объекты нейробиологии.

Имеющиеся данные указывают на то, что основные события в формировании эндогенной опиоидной системы произошли у низших беспозвоночных. Но как раз эти группы остаются наименее изученными. Возможно, в дальнейшем именно они будут представлять наибольший интерес для сравнительной физиологии трансмиссивных систем и позволят ответить на многие вопросы, касающиеся происхождения и дивергенции функций опиоидной системы.

Резюме. Опиоидные пептиды обнаружены у представителей практически всех крупных таксономических групп беспозвоночных, а опиатные рецепторы найдены даже у одноклеточных. Очевидно, опиоидная система принадлежит к числу эволюционно древних сигнальных систем. Сравнительные данные указывают на то, что наиболее консервативной и древней функцией опиоидов является контроль за адекватным уровнем защитных реакций. У инфузории *Stentor* опиатные лиганды подавляют сократительный ответ на механическую стимуляцию, т. е. защитное поведение. У всех исследованных многоклеточных беспозвоночных агонисты также вызывают подавление защитного поведения, а антагонисты оказывают противоположное действие. Это исходное сигнальное значение опиоидов могло стать основой для дивергентного развития их функций в эволюции. Уже у высших беспозвоночных — моллюсков и членистоногих — многие функции опиоидов, например вызванная стрессом анальгезия, регуляция пищевого, полового поведения, социальной агрессии, сходны с таковыми у позвоночных. Высказывается

предположение, что основные события в формировании функций эндогенной опиоидной системы произошли у низших беспозвоночных, которые пока остаются наименее изученными.

Литература

- [1] Harrison L. M., Kastin A. J., Weber J., Banks W., Hurley D., Zadina J. The opiate system in Invertebrates // Peptides. 1994. Vol. 15. P. 1309–1329.
- [2] Nagabhushanam R., Sarojini R., Reddy P. S., Devi M., Fingerman M. Opioid peptides in invertebrates: Localization, distribution and possible functional roles // Current Science. 1995. Vol. 69. P. 659–671.
- [3] Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J. Endogenous opiates: 1992 // Peptides. 1993. Vol. 14. P. 1339–1378.
- [4] Kavaliers M. Novelty-induced opioid analgesia in the terrestrial snail, *Cepaea nemoralis* // Physiol. Behav. 1988a. Vol. 42. P. 29–32.
- [5] Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception // Brain Res. Bull. 1988b. Vol. 21. P. 923–931.
- [6] Kavaliers M., Hirst M., Teskey G. C. A functional role for an opiate system in snail thermal behavior // Science. 1983. Vol. 330. P. 90–93.
- [7] Kavaliers M., Hirst M., Teskey G. The effects of opioid and FMRF-amide peptides on thermal behaviour in the snail // Neuropharm. 1984a. Vol. 24. P. 621–626.
- [8] Kavaliers M., Hirst M. Naloxone-reversible stress-induced feeding and analgesia in the slug *Limax maximus* // Life Sci. 1985a. Vol. 38. P. 203–209.
- [9] Stefano G. B., Sardesai R., Ndubuka C. et al. Opiates influence food consumption and thermal responsiveness in the land snails *Helix aspersa* and *Helix pomatia* // Neurobiology: Molluscan Models / Ed. by H. H. Boer, W. P. M. Geraerts, J. Joosse. Amsterdam: North Holland, 1987. P. 261–264.
- [10] Dalton L., Widdowson P. The involvement of opioid peptides in stress-induced analgesia in the slug *Arion ater* // Peptides. 1989. Vol. 10. P. 9–13.
- [11] Kavaliers M. Evidence for opioid and non-opioid forms of stress-induced analgesia in the snail, *Cepaea nemoralis* // Brain Res. 1987. Vol. 410. P. 111–115.
- [12] Stefano G., Cadet P., Dokun A., Scharrer B. A neuroimmunoregulatory-like mechanism responding to electrical shock in the marine bivalve *Mytilus edulis* // Brain Behav. Immun. 1991. Vol. 4. P. 323–329.
- [13] Dyakonova V. E., Elofsson R., Carlberg M., Sakharov D. A. Complex avoidance behaviour and its neurochemical regulation in the land snail *Cepaea nemoralis* // Gen. Pharmac. 1995. Vol. 26. P. 773–777.
- [14] Lukowiak K., Goldberg J., Colmers W., Edstrom J. Peptide modulation of neuronal activity and behavior in Aplysia // CRC Handbook of Comparative Opioid and Related Neuropeptide Mechanisms / Ed. by G. B. Stefano. CRC Press, Boca Raton. Florida, 1986. P. 129–144.
- [15] Leonard J. L., Martinier-Padron M. Does altering identified gill motor neuron activity alter gill behavior in Aplysia? // Molluscan Neurobiology. Amsterdam; Oxford; N. Y., 1991.
- [16] Vaggia C., Fernandez-Duque E., Maldonado H. Danger stimulus-induced analgesia in the crab *Chasmagnathus granulatus* // Brain Res. 1989. Vol. 481. P. 304–308.

- [17] *Kavaliers M., Guglick A., Hirst M.* Opioid involvement in the control of feeding in an insect, american cockroach // *Life Sci.* 1987. Vol. 40. P. 665–672.
- [18] *Kavaliers M., Hirst M.* FMRFamide suppresses kappa opiate induced feeding in the mouse // *Peptides.* 1985. Vol. 6. P. 847–849.
- [19] *Kavaliers M., Hirst M.* FMRFamide, a putative endogenous opiate antagonist: evidence from suppression of defeat-induced analgesia and feeding in mice // *Neuropeptides.* 1985. Vol. 6. P. 485–494.
- [20] *Wood D. C.* Electrophysiological studies of the protozoan, *Stentor coeruleus* // *J. Neurobiol.* 1970. Vol. 1. P. 363–377.
- [21] *Neresheimer E. R.* Ueber die Hohe histologischer Differenzierung bei heterotrichen Ciliaten // *Arch. Protistenk.* 1903. Vol. 28. S. 363–388.
- [22] *Marino M. J., Wood D. C.* Beta-endorphin modulates a mechanoreceptor channel in the protozoan *Stentor* // *J. Comp. Physiol. A.* 1993. Vol. 173. P. 233–240.
- [23] *Flanagan T., Zipser B.* Opioid-peptide and substance P immunoreactivity in cytological preparations and tissue homogenates of the leech // *CRC Handbook of Comparative Opioid and Related Neuropeptide Mechanisms* / Ed. by G. B. Stefano. CRC Press, Boca Raton. Florida. 1986. Vol. 1. P. 165–180.
- [24] *Stefano G., Hiripi L., Rozsa K., Salanki J.* Behavioural effects of morphine on the land snail *Helix pomatia*. Demonstration of tolerance // *Adv. Physiol. Sci.* 1980. Vol. 23. P. 285–294.
- [25] *Дьяконова В. Е., Дьяконова Т. Л., Сахаров Д. А.* Эндогенные опиоиды модельных гастропод: координация моторных программ пищевого и защитного поведения пресноводной улитки *Lymnaea stagnalis* // *Биол. мембр.* 1992. Т. 10–11. С. 1874–1876.
- [26] *Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А.* Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска *Lymnaea stagnalis* // *Журн. высш. нервн. деят.* 1994. Т. 44. № 2. С. 316–322.
- [27] *Захаров И. С.* Оборонительное поведение виноградной улитки // *Журн. высш. нервн. деят.* 1992. Т. 42. С. 1156–1169.
- [28] *Balaban P.* A system of command neurons in snail's escape behaviour // *Acta Neurobiol. Exp.* 1979. Vol. 39. P. 97–107.
- [29] *Пивоваров А. С.* Холинорецепторы нейронов виноградной улитки: идентификация, пластичность и ее регуляция опиоидами и вторичными посредниками // *Журн. высш. нервн. деят.* 1992. Т. 42. С. 1271–1286.
- [30] *Пивоваров А. С.* Разнонаправленная модуляция опиатными мю- и каппа-агонистами пластичности холинорецепторов нейронов ППаЗ и ЛПаЗ виноградной улитки // *Журн. высш. нервн. деят.* 1993. Т. 43. С. 826–836.
- [31] *Sakharov D. A.* Integration of high threshold whole body withdrawal in the pond snail // *Signal Molecules and Behaviour* / Ed. by W. Winlow, O. S. Vinogradova, D. A. Sakharov. Manchester University Press, 1991. P. 124–130.
- [32] *Дьяконова Т. Л.* Взаимодействие опиоидных пептидов и моноаминов в механизме респираторного поведения легочного моллюска: Исследование на изолированных нейронах // *Докл. АН СССР.* 1989. Т. 308. С. 1264–1269.
- [33] *Дьяконова Т. Л.* Совместное действие энкефалина и серотонина вызывает появление электротонической связи в системе респираторных нейронов *Helix* // *Докл. АН СССР.* 1991. Т. 317. С. 754–759.

- [34] *Lozada M., Romano A., Maldonado H.* Effect of morphine and naloxone on a defensive response of the crab *Chasmagnatus granulatus* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1988. Vol. 30. P. 635–640.
- [35] *Maldonado H., Romano A., Lozada M.* Opioid action on response level to a dangerous stimule in the crab (*Chasmagnatus granulatus*) // Behav. Neurosci. 1989. Vol. 103. P. 1139–1143.
- [36] *Tomsic D., Maldonado H., Rakitin A.* Morphine and GABA: Effects on perception, escape response and long-term habituation to a danger stimulus in the crab *Chasmagnatus* // Brain Res. Bull. 1991. Vol. 26. P. 699–706.
- [37] *Bergamo P., Maldonado H., Miralto A.* Opiate effect on the threat display in the crab *Carcinus mediterraneus* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1992. Vol. 42. P. 323–326.
- [38] *Martinez E. A., Vassel D., Stefano G. D.* Opioid potentiated chromatophorotropin regulation of pigment migration in the land crab *Gecarcinus lateralis* // Comp. Biochem. Physiol. 1986. Vol. 83[C]. P. 77–82.
- [39] *Zabala N., Gomez M.* Morphine analgesia, tolerance and addiction in the cricket, *Pteronemobius* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1991. Vol. 40. P. 887–891.
- [40] *Dyakonova V. E., Sakharov D. A., Schuermann F.-W.* Effects of serotonergic and opioidergic drugs on escape behavior and social status of male crickets // Naturwissenschaften. 1999. Vol. 86. S. 435–437.
- [41] *Zabala N., Miralto A., Maldonado H., Nunez J., Jaffe K., Calderon L.* Opiate receptor in praying mantis: Effect of morphine and naloxone // Pharmacol. Biochem. Behav. 1984. Vol. 20. P. 683–687.
- [42] *Nunez J., Maldonado H., Miralto A., Balderrama N.* The stinging response of the honeybee. Effects of morphine, naloxone and some opioid peptides // Pharmacol. Biochem. Behav. 1983. Vol. 19. P. 921–924.
- [43] *Josefsson J.-O., Jahansson P.* Naloxone-reversible effects of opioids on pinocytosis in *Amoeba proteus* // Nature. 1979. Vol. 282. P. 78–80.
- [44] *DeJesus S., Renaud F. L.* Phagocytosis in *Tetrahymena thermophila*: Naloxone-reversible inhibition by opiates // Comp. Biochem. Physiol. [C]. 1989. Vol. 92. P. 1139–1142.
- [45] *Alumets J., Hakanson R., Sundler F., Thorell J.* Neuronal localization of immunoreactive enkephalin and B-endorphin in the earthworm // Nature. 1979. Vol. 279. P. 805–806.
- [46] *Rzasa P., Kaloustian K., Prokop E.* Immonochemical evidence for Met-enkephalin and Leu-enkephalin-like peptides in tissues of the earthworm *Lumbricus terrestris* // Comp. Biochem. Physiol. 1984. Vol. 77[C]. P. 345–350.
- [47] *Kaloustian K. V., Rzasa R. J.* Immunochemical evidence on the occurence of opioid- and gastrin-like peptides in tissues of the earthworm *Lumbricus terrestris* // CRC Handbook of Comparative Opioid and Related Neuropeptide Mechanisms / Ed. by G. B. Stefano. CRC Press, Boca Raton. Florida. 1986. Vol. 1. P. 73–88.
- [48] *Kavaliers M., Hirst M., Teskey G.* Opioid-induced feeding in the slug, *Limax maximus* // Physiol. Behav. 1984b. Vol. 33. P. 765–767.
- [49] *Kavaliers M., Hirst E. M.* Slugs and snails and opiate tales: opioids and feeding in invertebrates // Fed. Pros. 1987. Vol. 46. P. 168–172.
- [50] *Wong M., Delaney K., Gelperin A.* Opiate agonists activate feeding in *Limax*: Comparison of *in vivo* and *in vitro* effects // Behav. Neurosci. 1991. Vol. 105. P. 15–24.
- [51] *Kavaliers M., Ranglely B., Teskey G., Hirst M.* Mu and kappa opiate agonists modulate feeding behaviour in the slug *Limax maximus* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1986. Vol. 24. P. 561–566.

- [52] Сахаров Д. А., Элофссон Р. Периферическая локализация энкефалин-иммунореактивных нейронов у крылоногого моллюска // ДАН. 1991. Т. 319. С. 502–504.
- [53] Норежан Т. П., Сахаров Д. А. Механорецепция крылоногого моллюска *Clione limacina*: тактильные входы блокируются опиатным антагонистом // Сенсорные системы. 1991. Т. 5. № 3. С. 5–11.
- [54] Nishiitsutsuji-Uwo J., Endo Y., Takeda M., Saito H. Brain-gut peptides in the cockroach with special reference to midgut // CRC Handbook of Comparative Opioid and Related Neuropeptide Mechanisms / Ed. by G. B. Stefano. CRC Press, Boca Raton. Florida, 1986. P. 81–90.
- [55] Stefano G., Scharrer B., Assanah P. Characterization and localization of opioid binding sites in the midgut of the insect *Leucophaea maderae* (Blatteria) // Brain Res. 1982. Vol. 253. P. 205–212.
- [56] Duve H., Thorpe A. Mapping of enkephalin-related peptides in the nervous system of the blowfly *Calliphora vomitoria*, and their co-localization with CCK- and PP-like peptides // Cell Tissue Res. 1988. Vol. 251. P. 399–415.
- [57] Duve H., Thorpe A. Distribution and functional significance of Met-enkephalin-Arg-Phe and Met-enkephalin-Arg-Gly-Leu-like peptides in the blowfly *Calliphora vomitoria*. II. Immunocytochemical mapping of neuronal pathways in the retrocerebral complex and thoracic ganglia // Cell. Tissue Res. 1989. Vol. 259. P. 147–157.
- [58] Thorpe A., Duve H. Morphological, biochemical, and physiological studies on insect enkephalins // Progress in Comparative Endocrinology / Ed. by A. Eppler, C. G. Scanes, M. H. Stetson. Wiley-Liss, Inc. 1990. P. 293–299.
- [59] Kavaliers M., Hirst M. Inhibitory influences of FMRFamide and PLG on stress-induced analgesia and activity // Brain. Res. 1986. Vol. 372. P. 370–374.
- [60] Venturini G., Carolei A., Palladini G., Margotta V., Cerbo R. Naloxone enhances cANP levels in planaria // Comp. Biochem. Physiol. 1981. Vol. 69[C]. P. 105–108.
- [61] Venturini G., Carolei A., Palladini G., Margotta V., Lauro M. Radioimmunological and immunocytochemical demonstration of Met-enkephalin in planaria // Comp. Biochem. Physiol. 1983. Vol. 74[C]. P. 23–25.
- [62] Kaiser F. Beiträge zur Bewegung physiologie der Hirudineen // Zool. Jahrb. Allg. Zool. Physiol. 1954. P. 59–90.
- [63] Nepomnyashchikh V. A. Naloxone acts on duration and frequency of medicine leech's behavioral patterns in the «open field» test // Simple Nervous systems, Abstracts from the Regional Meeting of ISIN. Pushino, Russia, 1994. P. 28.
- [64] Дьяконова В. Е. Локомоторные нейроны *Lymnaea stagnalis* тонически активируются эндогенной опиоидной системой // Журн. высш. нервн. деят. 1998. Т. 48. № 1. С. 113–120.
- [65] Martinez E., Murray M., Leung M., Stefano G. Evidence for dopaminergic and opioid involvement in the regulation of locomotor activity in the land crab *Gecarcinus lateralis* // Comp. Biochem. Physiol. 1988. Vol. 90 C. P. 89–93.
- [66] Ford R., Jackson D., Tetrault L., Torres J., Assanah P., Harper L., Leung M., Stefano G. A behavioural role for enkephalins in regulating locomotor activity in the insect *Leucophaea maderae*: Evidence for high affinity kappa-like binding sites // Comp. Biochem. Physiol. 1986. Vol. 85 C. P. 61–66.
- [67] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на

предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нервн. деят. 1994. Т. 44. № 3. С. 526–531.

- [68] *Quackenbush L. S., Fingerman M.* Regulation of neurohormone release in the fiddler crab *Uca pugilator*: Effects of gamma aminobutyric acid, octopamine and beta-endorphin // *Comp. Biochem. Physiol.* 1984. Vol. 79[C]. P. 77–84.
- [69] *Непомнящих В. А., Подгорный К. А.* Формирование упорядоченного поведения при случайной последовательности раздражителей у личинок ручейника // Журн. общ. биол. 1994. Т. 55. С. 328–336.
- [70] *Dyakonova V. E., Sakharov D. A., Schuermann F.-W.* Disinhibition by naloxone of social aggression in female and subordinate male crickets // *Acta Biol. Hung.* 2000. Vol. 51. P. 363–367.
- [71] *Davenport A., Evans P.* Sex-related differences in the concentration of Met-enkephalin-like immunoreactivity in the nervous system of an insect, *Schistocerca gregaria*, revealed by radioimmunoassay // *Brain. Res.* 1986. Vol. 383. P. 319–322.
- [72] *Сахаров Д. А.* Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биохим. физиол. 1990. Т. 26. С. 733–741.
- [73] *Сахаров Д. А.* Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa* // Журн. общ. биол. 1990б. Т. 51 С. 437–449.
- [74] *Maksimova O. A., Balaban P. M.* Two modulatory inputs exert reciprocal reinforcing effects on synaptic input of premotor interneurons for withdrawal in terrestrial snails // *Abstr. from the Conference «Conceptual Advances in the Studies of Associative Learning and Memory».* М., 1999. P. 67.

2007

Поведенческие функции серотонина и октопамина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии

Дьяконова В. Е. Успехи физиологических наук. 2007.
38 (3). С. 3–20.

Хорошо известно, что функции сигнальной молекулы могут быть сходны у представителей разных таксономических групп животных. В этих случаях говорят о высокой функциональной консервативности молекулы. Известно также, что функции сигнальной молекулы могут меняться в ходе эволюции. Эта работа посвящена новому феномену, проявившемуся неожиданно при накоплении сравнительно-физиологических данных, — управлению сходным набором функций разными молекулами в двух разных группах беспозвоночных животных.

Моноамины октопамин и серотонин синтезируются из разных предшественников: тирозина и триптофана, узнаются разными специфическими рецепторами, в их метаболизме задействован разный набор ферментов. Структурно молекула октопамина имеет больше сходства с катехоламинами, чем с серотонином (рис. 1), а октопаминовые рецепторы хорошо отвечают на катехоламинергические (норадренергические) лиганды и практически не связывают серотонин.

Ранняя история изучения обоих моноаминов была связана с моллюсками: октопамин впервые найден у осьминога (*Octopus*), благодаря которому и получил свое название [56], а трансмиссерная роль серотонина впервые показана на сердце виноградной улитки [117]. Однако впоследствии исследование функций этих молекул имело разную судьбу. Поведенческие эффекты октопамина изучались в основном на членистоногих, больше половины всех исследований за 35 лет (1970–2005) связано именно с этой группой беспозвоночных (для сравнения: около 90 работ на членистоногих и 60 на всех остальных животных, включая позвоночных). К 90-м гг. октопамин даже рассматривали как сигнальную молекулу, специфичную для членистоногих. Только в конце 90-х гг. появились исследования, в которых было описано участие октопаминергических нейронов в организации пищевого ритма у моллюска

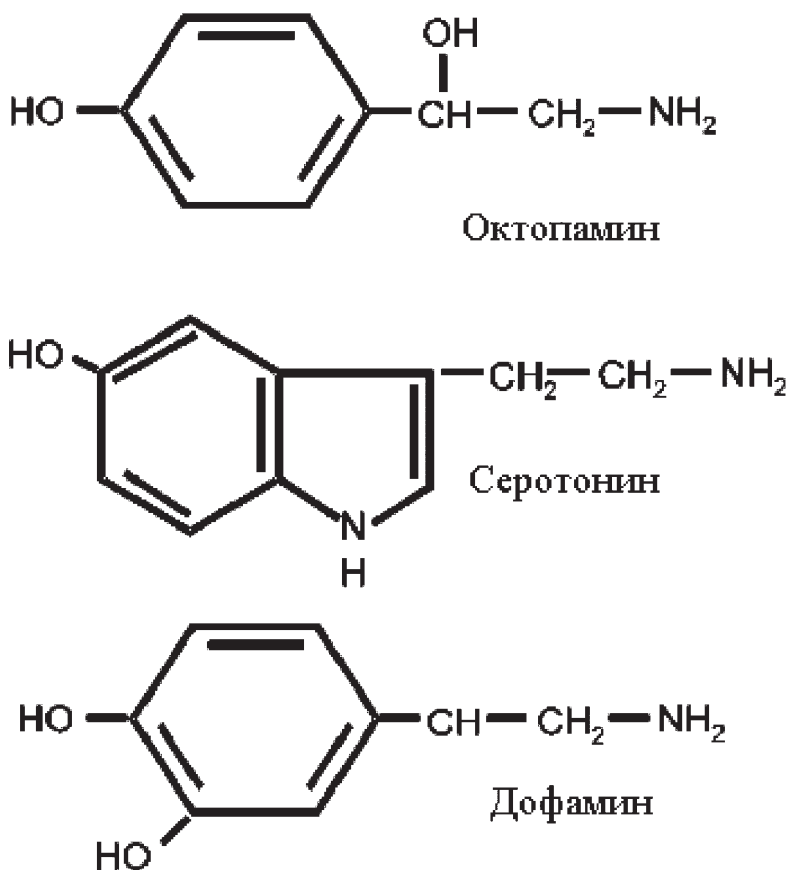


Рис. 1. Структура октопамина, серотонина и дофамина

(большой прудовик). Обзор этих данных имел характерное для сложившейся ситуации название: «Октопамин не только для членистоногих?» [54]. Исследование функций серотонина, напротив, и сохранило «старую» связь с моллюсками (в 1970–2005 гг. около 1500 работ на моллюсках, из них 180 по регуляции поведения), и быстро распространилось практически на все типы животных, включая одноклеточных и позвоночных.

Серотониновая система хорошо описана и у членистоногих. Но у этой группы эффекты серотонина оказались в большинстве случаев противоположны тем, что известны для моллюсков. Зато возбуждающие, активирующие, «араузальные» эффекты октопамина очень напоминали то, что делает серотонин у беспозвоночных других групп, прежде всего у моллюсков, изученных наиболее полно. Многие исследователи обращали внимание на это сходство, однако до сих пор полного и детального сравнения проведено не было. Между тем такой анализ необходим для ответа на основные вопросы,

связанные с функциональной эволюцией сигнальных молекул. Сравнению поведенческих функций, регулируемых этими моноаминами у насекомых и гастропод, наиболее подробно исследованных групп беспозвоночных, посвящен этот обзор.

Материал будет сгруппирован по типам поведения, контролируемым октопамином у насекомых и серотонином у моллюсков. Отдельно будут рассмотрены перекрестные эффекты, то есть серотонина у насекомых и октопамина у моллюсков.

Ранее, сопоставив поведенческие эффекты серотонина у плоских червей, аннелид и моллюсков, Д.А. Сахаров [17, 119] предложил гипотезу, согласно которой анцестральная протофункция этой регуляторной молекулы могла сводиться к обеспечению координированного ответа разных эффекторных систем на сигнал о голоде (араузальная реакция, *feeding arousal*). Действительно, сходство эффектов серотонина и голода показано у животных, использующих совершенно разные стратегии пищедобывательного поведения.

На основе этой логики мы начнем параллельное рассмотрение поведенческих эффектов октопамина у насекомых и серотонина у гастропод с их роли в регуляции пищевого поведения.

Пищевое (консумматорное) поведение

Серотонин / моллюски

У прудовика *Lymnaea stagnalis* голод увеличивает содержание серотонина в буккальных и педальных ганглиях, ответственных за пищевое поведение и локомоцию [70], повышает электрическую активность серотониновых нейронов, участвующих в управлении пищевым поведением и локомоцией [70, 27].

Метаболический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан (5-ГТФ) увеличивает потребление пищи у этого моллюска [3, 5]. Ритмическая активность центрального генератора моторики радулы, то есть пищевой моторики, сходно управляется одним и тем же (строго говоря, гомологичным) серотониновым нейроном у разных улиток и слизней — хищных и травоядных, водных и наземных, в частности у *Lymnaea* [101, 102, 146–148], *Aplysia* [86], *Achatina* [149], *Helix* [36], *Pleurobranchaea* [63, 105, 135], *Limax* [143]. Выброс серотонина в буккальных ганглиях аксональными проекциями этого нейрона (чаще всего его обозначают как C1) является необходимым условием для запуска центральной моторной программы пищевого аппарата. Серотонин активирует буккальные интер- и мотонейроны, участвующие в генерации пищевой программы, а также оказывает облегчающее влияние на буккальную мускулатуру и сенсорные клетки.

Октопамин / насекомые

Голод повышает содержание октопамина в гемолимфе у саранчи [48]. Октопамин и его агонисты усиливают рефлекторный ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов сахарозой и увеличивают потребление пищи у пчел и мух [28, 37, 95, 96, 104, 123]. У личинок таракана *Rhyparobia mader* агонисты октопамина также увеличивают потребление пищи, антагонист фентоламин вызывает выраженное подавление пищевой активности [45].

Октопамин-иммунореактивные нейроны выявляются в подглоточном ганглии, управляющем пищевой моторикой, у всех исследованных насекомых [134]: саранчи [82], сверчков [130], пчел [85]. У пчелы найден октопаминергический нейрон, который отвечает мощным разрядом на стимуляцию сахарозой вкусовых рецепторов [66]. В препарате изолированного подглоточного ганглия бабочки *Manduca sexta* аппликация октопамина учащает ритм открытия и закрытия мандибул [40]. У мухи *Phormia regina* длительное комбинирование сахарозы с пищевым или репеллентным запахом приводило соответственно к последующему повышению или снижению пищевого ответа на саму сахарозу. При этом в мозге мух, получавших сахарозу в сочетании с неприятным запахом, снижалось содержание октопамина, а также его метаболического предшественника тирамина, по сравнению с контролем, получавшим сахарозу без запаха. Напротив, у мух, получавших сахарозу в сочетании с приятным запахом, содержание октопамина и его предшественника оказалось выше, чем в контроле. По содержанию других исследованных моноаминов (дофамина и серотонина) достоверных различий между опытными и контрольными животными не было. Инъекция тирамина в этой модели усиливала пищевой ответ на сахарозу (снижала порог пищевого рефлекса вытягивания хоботка) [108].

Таким образом, при голодании в пищевом центре улитки заметно повышается содержание серотонина, а в пищевом центре насекомого — октопамина. Октопамин усиливает реакции на пищевые стимулы и повышает потребление пищи у насекомых, а серотонин у моллюсков. Прямые эффекты соответствующего регуляторного амина на центральные нейрональные генераторы консумматорных программ показаны как у насекомых, так и у моллюсков.

Пищедобывательное, поисковое поведение

Серотонин / моллюски

Роль серотонина в инициации и координации голодного пищедобывательного поведения у моллюсков детально проанализирована в упомянутых работах

Д.А. Сахарова [17, 119]. У каждого исследованного вида серотонин, так же как и голод, активировал свою видоспецифическую программу поиска пищи. Например, у фильтратора беззубки (из двустворок) это проявляется сначала в ускорении движений раковины, обеспечивающих закачку воды в фильтрующую систему, а затем в инициации локомоторной активности, предположительно направленной на поиски более обеспеченного пищей участка дна.

У хищного морского ангела (из крылоногих) серотонин запускает специфическую комплексную программу охотничьего поведения. При этом моллюск переходит к особому «интенсивному» плаванию, сопровождаемому периодическими выбросами ловчих головных придатков [16]. В природе такое поведение наблюдается в присутствии жертвы. Имеется большая литература, посвященная клеточным коррелятам этих поведенческих эффектов серотонина у морского ангела, в частности прямым эффектам серотонина на индивидуальные нейроны и нейрональные сети [110].

На пресноводном моллюске *Lymnaea stagnalis* мы нашли, что активация синтеза серотонина его метаболическим предшественником 5-ГТФ, так же как и голод, вызывает активацию ориентировочного и исследовательского поведения и подавление защитного. Такие прудовики в ответ на внезапное предъявление незнакомого объекта подползали к нему и исследовали, касаясь губами и радулой (95 % случаев против 45–50 % в контроле) [6]. Голод или повышение синтеза серотонина приводили также к тому, что в ответ на тактильное раздражение щупальца улитка не втягивала его, как это делают контрольные особи, а поворачивала голову в сторону раздражителя [3, 6]. Сходный ответ описан у голодной аплизии [87].

Октопамин / насекомые

Значимость октопамина для активации пищедобывательного и поискового поведения наиболее отчетливо проявилась у социальных насекомых — пчел. Это выражается, в частности, в том, что в мозге фуражиров, занимающихся поиском и доставкой необходимых ресурсов в улей, повышено как содержание этого моноамина, так и экспрессия одного из ключевых ферментов синтеза октопамина, тирамингидроксилазы [89, 125, 126]. У рабочих пчел того же возраста, выполняющих функции внутри улья, например у пчел-нянь, ухаживающих за маткой и личинками, уровень октопамина в несколько раз ниже, чем у фуражиров. Уровень октопамина достоверно повышается после первого полета за сбором и затем уже существенно не меняется. В связи с этим высказывалось предположение, что повышение октопамина предшествует первому полету за сбором, запускает и поддерживает поведенческое состояние, связанное с фуражированием [125]. Наиболее выраженная корреляция уровня октопамина с поведением фуражирования наблюдалась в антенных долях мозга.

В другом отделе, в грибовидных телах, содержание октопамина увеличивалось с возрастом, независимо от социальной роли пчелы [125, 126].

При переходе пчелы к фуражированию, помимо октопамина, возрастает также содержание серотонина и дофамина в антенных долях. Однако при раздельном введении этих трех аминов незрелым особям только октопамин ускорял развитие фуражира [125]. Сходный эффект — преждевременного фуражирования — вызывает голод [124]. Октопамин повышает также пищеводобывательную активность взрослых фуражиров. Обнаружено влияние октопамина на специфический полет-танец возвращающихся фуражиров, передающий информацию о месте взятки другим членам колонии: октопамин повышал вероятность возникновения и длительность этого поведения [32]. Эти данные хорошо согласуются с предположением о ключевой роли октопамина в организации специализированного поведения фуражиров.

Таким образом, в обеих рассматриваемых группах связь октопамина / серотонина с пищевым поведением не исчерпывается активацией соответствующей нейротрансмиттерной системы во время голода и действием на центральные и периферические нейроны, участвующие в консуммации. В обоих случаях мы сталкиваемся также с активацией сложной и, как правило, видоспецифичной программы пищеводобывательного и поискового поведения, включающей скоординированное влияние на разные моторные генераторы. Наиболее яркими примерами здесь могут служить охотничье поведение у крылоногого моллюска морского ангела и фуражирование у пчел.

Последний случай к тому же является ярким примером того, как вещество, связанное с организацией определенного поведения, у социальных животных использовано в разделении социальных ролей и формировании особей, для которых это поведение становится специализацией. Если у несоциальных насекомых содержание октопамина повышается и активирует пищевое поведение особи при голодании, то у социального насекомого — пчелы повышенная выработка этого моноамина отмечена у тех особей, которые специализированы для добывания пищи, обеспечивая пищевые потребности уже не индивидуального организма, но всего коллектива.

Локомоторное поведение. Общая двигательная активность

Серотонин / моллюски

У моллюсков сходные эффекты повышения общей активности, скорости локомоции наблюдаются при относительно небольших дозах серотонина или

на первых этапах действия метаболического предшественника серотонина. У прудовика повышается скорость и амплитуда биения ресничек на подошве, расслабляется мускулатура подошвы, что приводит к увеличению общей скорости ползания [4, 15]. Повышение скорости ползания под влиянием серотонина описано и для других моллюсков [14, 21, 111]. Серотонин повышает двигательную активность у аплии [97].

Противоречием к сказанному кажутся данные о том, что суточные колебания двигательной активности и уровня серотонина в гемолимфе оказались противофазными: уровень серотонина повышался в темные периоды суток, когда двигательная и пищевая активность снижена [90]. Авторы предполагают, что это противоречие может свидетельствовать либо о различии центральных и периферических эффектов серотонина, либо о том, что разные концентрации этого вещества могут вызывать разные поведенческие эффекты.

Серотонинергические мотонейроны иннервируют подошву и, по-видимому, обеспечивают в реальном поведении контроль за скоростью ресничной локомоции у прудовика [136]. Серотонин и его метаболический предшественник возбуждают эти серотониновые нейроны [7, 13, 24], что свидетельствует о наличии положительной обратной связи и механизма самораскрутки в управлении локомоцией у этого вида. Положительная обратная связь найдена также в локомоторной серотонинергической системе морского ангела [76], аплии [98, 99] и тритонии [58]. У тритонии серотониновые нейроны входят в центральный генератор локомоторного ритма [58].

Октопамин / насекомые

Введение октопамина или его агонистов повышает общую двигательную активность, снижает пороги активации двигательных и избегательных программ у тараканов [64], сверчков [131], саранчи [109]. У тараканов уровень октопамина повышается в периоды повышенной локомоторной активности в рамках суточного ритма [30]. Антагонисты октопамина, а также ингибиторы его синтеза снижают двигательную активность сверчков [131, 133]. У сверчков убежание в ответ на стимуляцию воздушной струей сопровождается повышением электрической активности октопаминергических DUM-нейронов [62], хотя хроматографические методы не выявляют увеличения октопамина в гемолимфе во время этого поведения [26].

У личинок дрозофилы, мутантных по гену тирамин-бета-гидроксилазы и характеризующихся пониженным уровнем октопамина, наблюдаются выраженные нарушения локомоции [120]. Более детальный анализ выявил у мутантов снижение активности центральных генераторов ползания, урежение пачек и увеличение «хаотической» тонической активности в межпачковом интервале [61].

Интенсивная локомоция / Гиперлокомоция

Серотонин / моллюски

Иногда эффект серотонина (или его метаболического предшественника) ограничивается описанным выше повышением общей двигательной активности. Но в некоторых хорошо исследованных случаях было найдено, что при более сильном или продолжительном воздействии происходит радикальная перестройка моторной программы — локомоция приобретает иную, более мощную и энергоемкую форму. У прудовика это выражается заменой ресничной локомоции на мышечную [19, 78], у плавающих видов аплии (*A. fasciata*, *A. brasiliensis*) — переходом от «хождения» к плаванию [77, 88, 98–100, 113], у морского ангела — переходом от вертикального («круизного») плавания к горизонтальному (охотничьему) [16, 110]. Д.А. Сахаров, который привлек внимание к закономерному различию между слабыми и сильными эффектами серотонина, предложил обозначать последние общим термином «интенсивная локомоция», или «гиперлокомоция».

Как показали прямые измерения на прудовике, уровень серотонина в ЦНС значительно повышается во время естественной, нефармакологической «гиперлокомоции», которую в эксперименте вызывали утяжелением раковины, то есть имитацией того изменения веса, которое имеет место в природе при выползании моллюска на сушу [78]. Эти наблюдения указывают на то, как серотониновый механизм, обеспечивающий гиперлокомоторное поведение, работает в естественных условиях. По-видимому, о похожем эндогенном повышении уровня серотонина свидетельствует следующее наблюдение на морском слизне тритонии: после нескольких эпизодов плавания у этого животного снижается порог активации плавательной программы, и этот эффект сходен с действием метаболического предшественника серотонина [57]. У аплии после плавания наблюдается повышенная скорость ползания, что также может объясняться повышением синтеза серотонина во время плавания.

Периоды гиперлокомоции сопровождаются учащением дыхательного и сердечного ритмов. Прямые активирующие эффекты серотонина на деятельность сердца, характерные для самых разных моллюсков, например виноградной улитки [117], аплии [98], хорошо скоординированы с непрямыми, через ЦНС, где серотонин возбуждает серотонинергические сердечные нейроны [12]. Активация серотонином дыхательного ритма показана на виноградной улитке [9, 10] и прудовике [19, 23]. В последнем случае показано также, что под влиянием серотонина дыхательный ритм, имеющий собственный центральный генератор, координируется с локомоторным [22]. У морского ангела серотонин влияет на метаболизм мышц локомоторного органа — крыльев, обеспечивая интенсификацию их работы во время охотничьего

плавания [121]. Судя по имеющимся данным, повышение уровня серотонина, наблюдающееся во время гиперлокомоции, является тем фактором, который обеспечивает координацию физиологических и метаболических механизмов, адаптирующих животное к энергоемкой двигательной активности.

Октопамин / насекомые

В эффектах октопамина на двигательное поведение насекомых наблюдается сходная двуступенчатость. У всех исследованных насекомых октопамин повышает общую двигательную активность, и, кроме того, это вещество активирует энергетически самую дорогую моторную программу насекомых — полет. Непосредственный переход под влиянием октопамина от одной формы активности к другой здесь не описан. Однако в реальном поведении полету насекомого всегда предшествует мышечная работа, направленная на разогрев или термогенез, необходимый для метаболического обеспечения полета [94].

Подобно тому, как уровень серотонина повышается при гиперлокомоции в ЦНС улитки, содержание октопамина в гемолимфе многократно возрастает при полете сверчка [26], таракана [30] и саранчи [65]. Экзогенный октопамин вызывает полет у саранчи [129], таракана [141], бабочки-бражника *Manduca* [43, 80]. У бражника механической стимуляцией крыла можно вызвать несколько циклов полета, но на фоне агониста октопамина — хлордиформа такая же стимуляция включает непрерывную генерацию программы полета на 24 часа и более [80]. Инъекция октопамина в область грудных ганглиев или добавление октопамина в раствор, омывающий грудные ганглии, в полуинтактном препарате нервной системы саранчи высвобождает моторный паттерн, соответствующий полету [20, 74, 129, 132]. У незрелых личинок саранчи, еще не имеющих крыльев, не наблюдается в нервах ритмической активности, соответствующей полету. Однако аппликация октопамина вызывает появление такого ритма, что свидетельствует о сформированности центрального генератора полета и возможной роли октопамина в запуске этого генератора [132]. Тараканы и сверчки, обработанные веществами, снижающими уровень октопамина в нервной системе, не способны к полноценному полету [133, 141]. Стайная стадия у саранчи, отличающаяся от одиночной по многим поведенческим характеристикам, и в первую очередь по способности к длительному полету, характеризуется повышенным содержанием октопамина в гемолимфе и более высокой активностью октопаминергических нейронов [38, 118].

У сверчка *Gryllus bimaculatus* полет повышает агрессию и половую активность [8, 72, 133]. Было показано, что эффект на агрессию опосредуется октопамином [131].

В грудных ганглиях насекомых расположена группа так называемых дорзальных непарных медиальных (DUM) нейронов, синтезирующих октопа-

мин. Эти клетки иннервируют скелетные и висцеральные мышцы, сенсоры, железы внутренней секреции [114]. Кроме того, обнаружены места их секреции в гемолимфе [130]. Большая часть этих нейронов активируется во время полета, по-видимому, они же обеспечивают повышение содержания октопамина в гемолимфе во время полета. В работе DUM-клеток найден механизм регуляции, построенный на смене положительной и отрицательной обратной связи: октопамин в дозах до 10 мкМ оказывает на них возбуждающее, а в больших концентрациях тормозное действие [25]. Октопаминергические проекции спускаются к грудным ганглиям из подглоточного комплекса, именно они, по-видимому, отвечают за центральные эффекты октопамина на генерацию локомоторного ритма [114].

Существенной функцией октопамина во время полета насекомых является обеспечение надлежащего энергетического метаболизма. Октопамин повышает уровень углеводов и липидов в гемолимфе, улучшает перенос кислорода из трахей [144], усиливает вентиляцию и амплитуду сокращений сердца [109]. Октопамин также снижает тетаническое сокращение, ускоряет расслабление мышцы крыла, позволяя ей сокращаться с большей частотой [92].

Уровень октопамина в гемолимфе и мышцах крыла регулируется независимо, за счет участия разных октопаминовых нейронов. У саранчи обнаружена небольшая группа октопаминовых DUM-клеток, которые активируют гликолиз в мышцах крыла посредством высвобождения октопамина [92, 103]. Эти клетки, в отличие от других DUM-нейронов, замолкают во время длительного полета, когда мышца переходит с углеводного метаболизма на липидное окисление. В крыле падает содержание октопамина, подавляется гликолиз и активируется липолиз, тогда как в гемолимфе, за счет активности других октопаминергических нейронов, уровень октопамина возрастает, обеспечивая доступность липидов для окисления [92].

Таким образом, при рассмотрении роли октопамина у насекомых и серотонина у моллюсков в регуляции двигательного поведения выявляется целый ряд сходных моментов.

1. Под влиянием этих веществ повышается уровень обычной активности, а при дальнейшем усилении действия амина (например, при более высоких его концентрациях) животное может перейти на альтернативную, интенсивную форму локомоции (гиперлокомация).
2. В обоих случаях в механизмах гиперлокомоторного поведения просматривается наличие положительной обратной связи: гиперлокомация запускается соответствующим моноамином и, в свою очередь, усиливает его синтез и выброс. И у моллюсков, и у насекомых наличие положительной обратной связи показано и в электрофизиологических экспери-

ментах, где серотониновые / октопаминовые нейроны повышают частоту разрядов в ответ на свой трансмиссер.

3. Октопамин / серотонин активизирует дыхательный и сердечный ритм. Эти эффекты хорошо согласуются с метаболическими потребностями организма во время гиперлокомоторного поведения.
4. В обоих случаях представление об оркестрирующем [74, 92] или скоординированном, синергичном [18, 99] действии данных нейротрансмиссеров на нейрональные мишени оказалось дополненным данными об адаптивном влиянии октопамина / серотонина на состояние мышц во время гиперлокомоции, а также на углеводный и/или липидный обмен. Все центральные, периферические, метаболические эффекты согласуются между собой в обеспечении интенсивной локомоции на разных уровнях.
5. В обеих группах гиперлокомоция вызывает выраженные «остаточные» поведенческие эффекты, сходные с действием октопамина или серотонина (повышенная скорость ползания у аплии, активация агрессивности у сверчка).

Предположение о том, что активация двигательного поведения серотонином у планарий, пиявок, моллюсков связана с обеспечением пищепоискового поведения, высказывалось ранее [17, 119]. У насекомых усиление общей активности и локомоции под влиянием октопамина тоже может быть частью комплексного пищедобывательного поведения, как мы видели выше на примере фуражирования у пчел. Однако имеющиеся в настоящее время данные позволяют уверенно говорить и о том, что у обеих высших групп беспозвоночных контроль за локомоцией является уже и самостоятельной функцией исследуемых моноаминов, не всегда и не обязательно связанной с пищедобывательным поведением. Во-первых, серотонин / октопамин оказывают прямое действие на локомоторные центры и нейроны у моллюсков и насекомых, во-вторых, в каждом случае моноаминергическая система активируется и при других (непищевых) стимулах, требующих участия локомоторного поведения, как мы увидим ниже.

Стресс

Серотонин / моллюски

Обнаружено выделение серотонина травмированной поверхностью тела аплии в омывающую среду. В этих же условиях повышается содержание серотонина в гемолимфе [46]. Существенное повышение уровня серотонина в гемолимфе аплии было также обнаружено при болевом стрессе, вызван-

ном электрической стимуляцией [90]. Эффект носил пролонгированный характер: повышенный уровень серотонина сохранялся и через 24 часа после прекращения стимуляции. Болевая стимуляция вызывает активацию практически всех исследованных серотонинергических центральных нейронов (за исключением клетки C1, контролирующей пищевое поведение) и запускает избегательное плавание [98]. У виноградной улитки серотонин участвует в формах обучения, основанных на болевой стимуляции [31].

Помещение наземной улитки *Cepaea nemoralis* на нагретую поверхность (стандартная процедура получения теплового стресса) вызывает характерное поисковое избегательное поведение: повороты и ощупывание щупальцами поверхности. Это поведение подавляется антагонистом серотонина метисергидом [50].

Октопамин / насекомые

Тепловой стресс повышает уровень октопамина у дрозофил, а у генетических мутантов по тирамингидроксилазе, характеризующихся пониженным уровнем октопамина, снижена выживаемость в условиях теплового стресса [42].

Хандлинг увеличивает содержание октопамина в гемолимфе у саранчи [48, 49], сверчка [145] и таракана [30, 71]. У сверчка избегательная реакция вызванная щипком церки, не сопровождалась достоверным повышением октопамина в гемолимфе [26], однако в другой работе показана мощная активация октопаминергических DUM-клеток во время этого поведения [62].

Высказывалось предположение, что выброс октопамина при действии стрессирующих факторов необходим для мобилизации источников энергии; действительно, октопамин повышает содержание липидов и углеводов в гемолимфе насекомых [144].

В заключение этой части нужно отметить, что стресс вызывает изменения в настройке ряда «простых» поведенческих программ или, другими словами, меняет не поведение, а поведенческое состояние животного. У млекопитающих одной из фаз поведенческого ответа на многие виды стрессов является поведенческий аразул — повышение локомоторной и поисковой, консуматорной активности, запуск активно-избегательного поведения, энергетическую мобилизацию организма. Стрессовое поведение беспозвоночных изучено гораздо слабее, однако имеющиеся результаты выявляют много сходного как в поведенческом ответе на стресс, так и в его регуляторных механизмах. У моллюсков и насекомых стрессовые ситуации тоже являются фактором, вызывающим поведенческий аразул. Если голод (голодовой стресс) вызывает относительно медленный, постепенно развивающийся ответ, болевые стрессовые ситуации требуют быстрого запуска аразульной реакции. Имеющиеся

данные свидетельствуют о том, что (1) содержание октопамина у насекомых и серотонина у моллюсков повышается при болевых стрессах, (2) сами моноамины участвуют в поведенческой активации, вызванной стрессом, а также в организации активно-избегательного поведения, которому будет посвящен следующий раздел.

Избегательное поведение

Серотонин / моллюски

Болевая стимуляция активирует избегательное поведение у тритонии и аплизии. При этом повышается активность серотонинергических нейронов и содержание серотонина в гемолимфе [90, 99]. Метаболический предшественник серотонина, а также сам серотонин инициируют плавание у обоих видов без дополнительной стимуляции [99, 100], что свидетельствует об участии серотонинергического механизма в запуске этого избегательного поведения.

Действие серотонина на пассивно-избегательное поведение прудовика — втягивание в раковину в ответ на затемнение, носит выраженный дозо-зависимый характер. Небольшие дозы (0,01, 0,1 мкМ) снижают, а более высокая (0,1 мМ) повышает порог этого защитного поведения [11]. Метаболический предшественник серотонина (5-ГТФ) оказывает выраженный сдвиг поведенческого ответа прудовика в сторону подавления защитных и увеличения доли ориентировочных реакций в ответ на тактильное раздражение щупальца, а также на предъявление незнакомого объекта [3, 6]. У виноградной улитки серотонин усиливает (сенситизирует) втягивание тела в раковину в ответ на болевой стимул [1, 31, 150].

Октопамин / насекомые

Октопамин и его агонисты снижают пороги избегательного поведения у тараканов [64] и сверчков [131]. Подавление синтеза октопамина или фармакологические антагонисты октопамина вызывают противоположный эффект [131, 133]. Октопаминергические DUM-клетки сверчка учащают импульсацию во время избегательного поведения, вызванного стимуляцией церки воздушной струей [62].

У многих видов насекомых избегательное поведение контролируется активностью интернейронов гигантских волокон (*giant fiber interneurons*, GINs), передающих сигнал от сенсорных клеток к мотонейронам. У сверчка *Gryllus bimaculatus* октопамин повышает возбудимость GINs in vivo: снижает мембранный потенциал, порог генерации спайков, повышает сопротивление

мембраны. Кроме того, октопамин увеличивает частоту и амплитуду спонтанных постсинаптических притоков на GINs, что приводит к появлению у последних спайковой активности, в норме возникающей только в условиях сенсорной стимуляции. Наконец, октопамин расширяет спайк GINs, тем самым повышая выброс собственного медиатора этих нейронов. Исследования *in vitro* на изолированных гигантских интернейронах показали снижение задержанного выпрямляющего калиевого тока под влиянием октопамина [73]. В целом такое влияние на GINs обеспечивает повышение их активности, снижение поведенческого порога избежательных реакций и соответствует повышению общей пугливости и возбудимости сверчков, проявляющихся при введении агонистов октопамина [64, 131, 133].

Анализ имеющихся данных по участию октопамина / серотонина в регуляции защитного поведения насекомых и моллюсков выявляет сходство в повышении уровня этих моноаминов в ситуациях, активирующих избежательное поведение, а также в запуске активного избегания и снижении порогов избежательного поведения при действии самих моноаминов. Активным избеганием для многих видов является описанное выше «гиперлокомоторное» поведение. В этих случаях активация соответствующей моноаминергической системы оказывается связующим механизмом между стимулом и запуском программы активного избегания.

Серотонин оказывает как активирующие, так и подавляющие эффекты на пассивно-избежательное поведение моллюсков. Последние наблюдаются, как правило, при действии более нейтральных раздражителей, вызывающих как избежательное, так и ориентировочное поведение. Подавляющие избежательное поведение эффекты октопамина у насекомых не описаны. Однако косвенно об их возможном существовании свидетельствует повышение длительности драк проигравших самцов с доминантом при введении агониста октопамина у сверчков [131]. Не исключено, что выраженное повышение общей возбудимости, наблюдающееся при системном введении октопамина, может маскировать более специфические его эффекты.

Обучение

Серотонин / моллюски

Участие серотонина в сенситизации защитного втягивания при ассоциативных и неассоциативных формах обучения детально исследовано у аплизии [35, 41, 55, 67, 81, 90, 122, 137, 140] и виноградной улитки [1, 31, 2]. Показано влияние серотонина на увеличение выброса нейротрансмиттера из пресинапти-

ческого механосенсорного нейрона, а также на снижение порогов возбуждения постсинаптических клеток. Оба эффекта могут развиваться посредством действия серотонина на множественные молекулярные мишени. При этом все найденные молекулярные эффекты серотонина в моделях с обучением оказались сонаправленными, способствующими формированию и/или усилению ответа на используемый в модели стимул [91].

У виноградной улитки найден модуляторный серотониновый нейрон, стимуляция которого заменяет безусловный сигнал в модели ассоциативного обучения: защитное втягивание в ответ на нейтральный или «положительный» (пищевой) стимул, сочетавшийся с болевым раздражением [31, 151].

У прудовика участие серотонина и серотониновых клеток исследовали в пластичности пищевого ответа на сахарозу. В одной модели ассоциировали нейтральный запах с сахарозой и вырабатывали на него условный пищевой рефлекс. В другой сахарозу сочетали с электрическим раздражением и, соответственно, получали торможение пищевого и активацию защитного поведения. Изменение активности модуляторного серотонинергического нейрона CGC было обнаружено только во втором случае [34], с другой стороны, новые данные свидетельствуют об изменении экспрессии NO в этом нейроне и в первой модели, т.е. при выработке пищевой реакции на нейтральный запах [84]. У гомологичного серотонинового нейрона виноградной улитки повышается ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов после серии сочетаний вкусовой стимуляции с серотонином [31].

Октопамин / насекомые

У пчел показано сенситизирующее участие октопамина в выработке условного рефлекса (протракция хоботка в ответ на ассоциированный с сахарозой запах). Инъекция октопамина в области, связанные с формированием рефлекса (антенные доли, грибовидные тела, протоцеребрум), облегчала выработку рефлекса, увеличивала его сохранность и улучшала воспроизведение. Инъекция октопамина в соответствующие области может заменить безусловный подкрепляющий сигнал (сахарозу) [37]. В подглоточном ганглии найден октопаминергический нейрон, стимуляция которого заменяет безусловный стимул в этой парадигме обучения [66, 85]. Этот нейрон дает проекции в вышеупомянутые области мозга и влияет на несколько участников нейрональной цепи обучения. Октопамин вызывает общий пищевой араузал у пчел и участвует в неассоциативных формах пластичности пищевого поведения, вызывая сенситизацию пищевых рефлексов [68].

Однако облегчающая роль октопамина в обучении не носит универсального характера. У пчелы исследована и форма аверсивного обучения — выработка жалящего рефлекса на нейтральный запах при сочетании последнего

с электрическим ударом. В этом случае дофаминовые, а не октопаминовые лиганды влияли на выработку оборонительного рефлекса [139].

У дрозофилы нейтральный запах ассоциировали либо с сахарозой, либо с электрическим ударом. Используя генетических мутантов по ключевым ферментам синтеза октопамина или дофамина, авторы показали, что, так же как и у пчел, в формировании ассоциации запаха с пищей определяющую роль играет октопамин. С помощью октопаминовой диеты удалось восстановить способность мух с генетическим дефицитом октопамина к этому типу обучения. Напротив, ассоциирование запаха с электрическим ударом не было нарушено у дрозофил, не способных синтезировать октопамин. В этой (избегательной) модели условного рефлекса было показано участие дофамина [127].

Таким образом, в изучении механизмов обучения у членистоногих и моллюсков сложилась почти симметричная ситуация. В первом случае доказана ключевая роль октопамина, во втором — серотонина. В обеих группах животных эти моноамины облегчают как ассоциативные, так и неассоциативные формы обучения. Возбуждение нейронов соответствующей эргичности или введение этих моноаминов одновременно с сенсорным раздражением приводит к формированию или усилению уже сформированного ответа на сенсорное раздражение. И у насекомых, и у моллюсков идентифицированы соответствующие моноаминергические нейроны, выполняющие функцию подкрепления в ассоциативном обучении. Сходными оказались клеточные и молекулярные механизмы облегчающего действия моноаминов, например серотонин у моллюсков и октопамин у насекомых снижают пороги возбуждения, расширяют потенциалы действия, повышают синтез цАМФ и содержание внутриклеточного кальция. Для обеих групп животных показано соподружное (синергичное) действие октопамина / серотонина на многие молекулярные и клеточные мишени (например, пре- и постсинаптические нейроны) при обучении. В обеих группах облегчающие эффекты моноаминов на обучение хорошо согласуются с тем, что голод и стресс, т. е. ситуации, при которых наблюдается естественная активация соответствующих моноаминергических систем, в норме также оказывают облегчающий эффект на обучение.

С другой стороны, существует различие в использованных моделях обучения у насекомых и моллюсков. У первых они строились, в основном, на пищевых рефлексах, у вторых — на защитных и ноцицептивных. В двух моделях обучения, связанных с защитным поведением, у насекомых участие октопамина не было показано. У моллюсков, напротив, оказалось под сомнением участие серотонина в выработке пищевого условного рефлекса. Окончательно делать выводы о привязанности определенного «медиатора обучения» к модели обучения, по-видимому, еще рано. Вне парадигм обучения октопа-

мин у членистоногих и серотонин у насекомых активируют как пищевое, так и защитное поведение при определенных условиях (см. выше).

Vice versa: поведенческие эффекты серотонина у насекомых и октопамина у моллюсков

Серотонин у насекомых

По данным иммуногистохимических исследований, серотониновая система у насекомых развита незначительно слабее, чем октопаминаргическая. Серотониновые нейроны, так же как и октопаминовые, выявляются в головном мозге, оптических долях, во всех ганглиях брюшной нервной цепочки, а также в стоматогастрической и периферической нервной системе [106]. Большинство серотониновых клеток в ЦНС являются по морфологическим критериям интернейронами. Общее число клеток невелико, у разных видов они составляют от 0,01 до 0,03 % от общего числа нейронов мозга, однако области, охватываемые серотонинергическим нейропилем, весьма обширны [106].

В исследованных случаях действие серотонина на пищевое поведение насекомых оказалось противоположным эффектам октопамина. Серотонин снижает, а ингибитор синтеза серотонина повышает потребление углеводов у тараканов [44], предшественник серотонина 5-ГТФ снижает потребление пищи у сверчков (собственные наблюдения).

Серотонин вызывает противоположные октопамину эффекты в регуляции избегательного поведения: повышает пороги избегательных реакций таракана [64]; подавляет ответ интернейронов избегательного поведения на сенсорную стимуляцию церок у сверчков [73]. Напротив, ингибирование синтеза серотонина альфа-метилтриптофаном [128] повышает возбудимость и снижает порог избегательных реакций [51, 131].

Ингибитор синтеза серотонина повышает общую двигательную активность у сверчков [51, 133], что свидетельствует о тоническом тормозном влиянии самого серотонина на локомоторную активность у этих насекомых. В регуляции полета у бабочки *Manduca* также обнаружен антагонизм октопамина и серотонина: первый активизирует, а второй подавляет моторную программу полета [43]. Октопамин и серотонин вызывают противоположные ответы у самцов бабочки на стимуляцию феромонами [93].

Инъекция серотонина в ольфакторные области мозга и в подглоточный ганглий подавляет выработку и воспроизведение условного пищевого рефлекса у пчел [37].

Большое число случаев, в которых серотонин оказывает противоположные октопамину эффекты на поведение насекомых, позволило некоторым

исследователям даже называть серотонин антагонистом октопамина, например [59]. Однако есть примеры и синергичного действия, свидетельствующие о том, что такое определение не вполне оправдано. Так, и октопамин и серотонин повышают частоту сердечных сокращений у насекомых [75, 116], при тепловом стрессе у насекомых показано адаптивное участие как октопамина, так и серотонина [107], у саранчи в регуляции локомоции, активирующейся октопамином, найдены эффекты серотонина, обеспечивающие повышение синаптической проводимости к мотонейронам и мышцам [112].

Октопамин у моллюсков

По данным иммуногистохимических исследований, октопаминовая система у моллюсков развита значительно слабее, чем серотонинергическая. У взрослых особей большого прудовика выявляется всего около 30 октопамин-иммунореактивных нейронов в ЦНС: в буккальных, церебральных и pedalных ганглиях [52]. Число серотонинергических клеток у этого вида почти в десять раз больше [79].

Данные по поведенческим эффектам октопамина у моллюсков немногочисленны. Детально исследована его роль только в пищевом поведении, точнее, в регуляции моторного ритма радулы у прудовика. В буккальных ганглиях этой улитки найдены октопаминергические нейроны, стимуляция которых активирует центральный генератор пищевой моторики, а антагонисты октопамина выключают этот ритм [53, 138].

В остальных случаях данные носят случайный характер: эффекты получены в скрининговых экспериментах без последующей разработки. Так, у тритонии при изучении действия разных нейроактивных веществ на плавательный ритм был обнаружен тормозный эффект октопамина [100]. У аплизии, среди гуморальных факторов, выделяемых травмированной поверхностью тела, найден октопамин, при аппликации на изолированную стенку тела октопамин вызывает сокращение, в противоположность релаксирующему эффекту серотонина [46].

Обсуждение

Итак, рассмотрение существующих данных выявляет большое сходство в регуляции поведения октопамином у насекомых и серотонином у гастропод. Сходное действие разных веществ на какую-то одну поведенческую программу не является большой редкостью и может встречаться даже у одного вида. Однако в данном случае мы сталкиваемся с чем-то большим и, на наш взгляд, более неожиданным. Речь идет о сходстве целого набора поведенческих эффектов,

о сходстве ситуаций, вызывающих активацию соответствующих сигнальных систем и, в целом, о сходстве механизмов регуляции поведения. Октопаминергическая система у насекомых и серотонинергическая у моллюсков активируются при голоде, интенсивной локомоции, стрессе. Октопамин у насекомых и серотонин у моллюсков повышают консуммацию, активируют пищедобывательное, поисковое поведение, повышают общую двигательную активность, активируют программы интенсивной локомоции, учащают дыхание и сокращения сердца, активируют метаболизм, снижают пороги сенсорной чувствительности, сенситизируют обучение (табл. 1). При этом серотонин у насекомых вызывает противоположные октопамину эффекты, а октопаминовая система у моллюсков развита намного слабее, чем у насекомых.

Таблица 1

Влияние октопамина и серотонина на разные типы поведения, обучение и физиологические функции у брюхоногих моллюсков и насекомых

	ЧЛЕНИСТОНОГИЕ		МОЛЛЮСКИ	
	Октопамин	5HT	Октопамин	5HT
Поведение:				
Пищевое (консуммация)	↑	↓	↑	↑
Пищедобывательное	↑			↑
Ориентировочное и поисковое	↑			↑
Общая активность	↑	↓		↑
Локомоция	↑	↓		↑
Гиперлокомоция	↑	↓	↓	↑
Избегательное	↑↓	↓		↑↓
Обучение:				
привыкание		↑		↓
сенситизация	↑	↓		↑
условные рефлексы (ассоциативное обучение)	↑	↓		↑
Физиологические функции:				
Дыхание	↑			↑
Сердечный ритм	↑	↑		↑
Метаболизм	↑			↑

Примечание к таблице: ↑ — активирующие эффекты; ↓ — подавляющие эффекты.

Два основных вопроса возникает в связи с этим явлением: (1) что представляет собой этот набор функций — случайную выборку или взаимосвязанное единство? (2) почему в двух разных таксонах за него отвечают разные сигнальные молекулы?

Функциональный набор консервативнее сигнальной молекулы

«Адреналин моллюсков», «норадреналин сверчка»

В 1960 г. Х. С. Коштоянц, анализируя эффекты серотонина у моллюсков, первым связал их с общим араузалом и, проводя аналогии с поведением позвоночных, назвал серотонин «адреналином моллюсков» (цит. по [119]). В это время у млекопитающих уже были описаны функции адреналина, знаменитой молекулы стресса, а норадреналин, отвечающий за центральные стрессовые и араузальные эффекты, еще не был открыт. Позднее, после открытия норадреналина, стали говорить о сходстве его эффектов с эффектами серотонина у моллюсков [142]. На роль «норадреналина насекомых», естественно, претендует октопамин. Современные работы сопоставляют функции октопамина у насекомых с метаболическими и араузальными эффектами норадреналина у позвоночных [92, 94, 131]. Эти сопоставления еще раз подчеркивают принципиальное сходство функций октопамина у насекомых и серотонина у моллюсков. Кроме того, они указывают на связь названного набора функций уже с третьей сигнальной молекулой, норадреналином. О чем это говорит?

Напрашивается вывод, что широкий спектр активирующих эффектов не является случайным следствием развития функций определенной сигнальной молекулы. Мы убедились, что в управлении одним и тем же спектром функций сама сигнальная молекула может быть разной. То есть в данном случае функциональный набор оказывается консервативнее сигнальной молекулы. Этот вывод представляется наиболее интересным и неожиданным следствием проведенного сравнительного анализа.

Сходный набор функций, закрепленный за разными молекулами в разных таксонах, заставляет задуматься о том, что на формирование этого функционального набора в эволюции влияли какие-то общие факторы. По-видимому, существует физиологически обусловленная необходимость в сигнальной молекуле, обладающей широким спектром активирующих эффектов. Почему? На основе имеющихся данных можно предложить две гипотезы.

Функциональный спектр сигнальной молекулы отражает естественную взаимосвязанность регулируемых функций

Первая гипотеза основывается на том, что между эффектами «араузальных молекул» на разные формы поведения безусловно просматривается внутренняя логика. Например, очевидна связь между избегательным поведением, интенсивной локомоцией, активацией дыхательного и сердечного ритма, перестройкой метаболизма под увеличение энергетических трат. Или между повышени-

ем содержания вещества во время голода и активирующими эффектами этого вещества на двигательное, поисковое и пищедобывательное поведение, на расщепление углеводных и липидных запасов. Рассматривая функциональные спектры исследуемых молекул, мы обнаруживаем целые группы синергичных, хорошо согласующихся между собой эффектов. Эти области синергичных функций оказываются к тому же перекрывающимися, например, активация локомоции и метаболизма входит и в первую и во вторую группу взаимосвязанных эффектов. Надо отметить, что в ряде случаев эта связь не только умозрительна, она подтверждена наличием специфических физиологических механизмов, обеспечивающих координацию эффектов. Например, в обоих таксонах показано наличие нейрогуморального механизма, обеспечивающего генерализованное влияние вещества на определенные формы поведения и метаболизм.

На основании этих фактов можно предположить, что в формировании поведенческих функций нейротрансмиттеров в эволюции участвовали механизмы самосборки и исходное сцепление с какой-то одной функцией автоматически повлекло за собой удобство или необходимость использования того же трансммиттера в управлении рядом синергичных функций. Клеточные ансамбли, отвечающие за разные поведенческие программы, постепенно настраивались на вещество, имеющее сигнальное значение, тем самым расширяя спектр его физиологических эффектов. Необходимым условием для такой самонастройки является открытость информации о состоянии системы всем ее участникам. Этому условию удовлетворяет нейрогуморальный выброс, а в пределах небольшого клеточного ансамбля — так называемая безадресная или объемная секреция нейротрансмиттера, когда нейрон в период активности секреторирует сигнальную молекулу не в синаптическую щель, а в более обширное межклеточное пространство [18]. Адекватный ответ каждой мишени на сигнальное вещество мог закрепиться в ходе эволюции.

Для конкретизации гипотезы можно представить, например, такую схему формирования поведенческих функций октопамина / серотонина у беспозвоночных.

Допустим, у гипотетических многоклеточных предков этих животных моноаминергические клетки были связаны с локомоторным поведением, пусть случайно. У кого-то из этих организмов энергетический кризис, связанный со снижением содержания глюкозы, вызвал активацию этих клеток. Такая реакция оказалась адаптивной: несмотря на то, что в первый момент локомоция еще больше увеличила энергетические траты, расходы компенсировались нахождением источника энергии. Связь между голодом и активацией моноаминергических локомоторных клеток могла закрепиться.

В дальнейшем отбор мог идти на поддержку механизмов, ускоряющих развитие ответа локомоторных клеток на падение глюкозы, поскольку чем быстрее наступала их активация, тем выше оказывались шансы организма

компенсировать кризис. (К числу таких механизмов может относиться, например, повышение чувствительности к уровню глюкозы, или положительная обратная связь, «самораскрутка» локомоторной системы.)

Локомоторные нейроны при активации выделяют в межклеточное пространство свою сигнальную молекулу. Эта молекула для других клеток может оставаться неинформативной до тех пор, пока ее появление не будет связано с существенным метаболическим сигналом, ощущаемым всеми участниками системы. Таким сигналом, например, как падение уровня глюкозы. Выброс локомоторными нейронами моноамина, ассоциированный с голодом, постепенно мог стать сам сигналом о голоде для других клеток. Он оказался более адаптивным сигналом, чем уровень глюкозы, так как (1) мог существенно опережать ее критическое падение и (2) не зависел от индивидуальных потребностей клеток в данный момент времени в энергии.

Со временем могли появиться клетки, специализирующиеся только на мониторинге уровня глюкозы и сигнализации о голоде. Они сохранили эргичность первых нейронов, удачно отреагировавших на голод (в нашей схеме локомоторных), но уже не были связаны с исходной функцией. От правильной настройки на сигнал о голоде других участников также зависело выживание всего организма, а наилучшая комбинация клеточных ответов обеспечивала преимущества в конкуренции с другими организмами.

Любопытно, что хотя предложенная схема носит чисто умозрительный характер, некоторые ее конкретные детали совпадают с фактическими экспериментальными результатами. Например, показано изменение электрической активности изолированного серотонинергического нейрона моллюска, управляющего ресничной локомоцией, при действии глюкозы [27]. Обнаружена также активация в ответ на октопамин / серотонин (механизм самораскрутки) у октопамин- и серотонинергических нейронов, управляющих локомоцией у моллюсков и насекомых [7, 13, 24, 25]. Кроме того, известно, что сам механизм настройки-перенастройки клеточной сети на химический сигнал существует и постоянно используется нервной системой для адаптации поведения к меняющимся условиям. Об этом свидетельствуют многочисленные эксперименты по ассоциативному обучению на клеточном уровне, в которых показано, что ответ отдельных нейронов на нейротрансмиттер может быть усилен, ослаблен и даже инвертирован в процессе обучения.

Широкий спектр активирующих эффектов — следствие блочного принципа организации нервной системы

Другое возможное объяснение консервативности функционального набора и использования одной и той же молекулы для активации разных моторных

программ основывается на фактах, показавших, что центральные генераторы разных поведенческих программ (например, пищевой моторики и ходьбы, дыхательного ритма и плавания) включают сходный по эргичности набор нейронов. Так, ацетилхолин и глутамат являются нейротрансмиттерами фазы в генераторе пищевого ритма у прудовика, аплизии, клиона, а также локомоторного генератора у моллюсков и миноги. В связи с этим высказывалась мысль, что в основе генераторов разных моторных программ лежит общая гомологичная группа нейронов. Предполагается, что модифицировать и приспособливать под разные выходные программы уже имеющуюся сеть (готовый блок) было экономичнее, чем создавать для каждой поведенческой программы свою сеть заново.

В такой готовый блок могут входить и модуляторы центральных генераторов, т. е. нейроны активирующие, подавляющие или определенным образом изменяющие их работу. В этом случае сохранится эргичность этих клеток, и одно и то же вещество будет активировать центральные генераторы и пищевой, и респираторной, и двигательной моторики. Морфологическая удаленность и изоляция друг от друга центральных генераторов разных моторных программ позволяет осуществлять их регуляцию независимо с использованием одной и той же химии. В этом случае активирующие эффекты исследуемых моноаминов на разные поведенческие программы могут быть просто отражением блочного принципа организации нервной системы. Справедливость этой гипотезы может быть подтверждена молекулярно-генетическими методами, позволяющими установить степень генетического родства между нейронами разных центральных генераторов, а также клетками, модулирующими работу последних.

В заключение к этой части нужно сказать, что две рассмотренные гипотезы не являются взаимоисключающими. Оба механизма могли участвовать в формировании и развитии функций нейротрансмиттеров.

Почему октопамин «выбрали» насекомые, а серотонин — моллюски?

Высказывалось предположение о том, что выбор октопамина в качестве «араузальной молекулы» у насекомых связан с полетом, моторной программой, требующей мощной энергетической поддержки. Ни одна другая программа интенсивной локомоции у беспозвоночных не предполагает таких энергетических трат. Перед полетом насекомому необходим разогрев для интенсификации метаболизма и работы мышц (минимальная температура полета 30°С). У летающих насекомых существуют механизмы, обеспечива-

ющие повышение температуры тела независимо от температуры окружающей среды, сходные с теми, которые используются теплокровными животными [94]. Например, общим для насекомых и теплокровных является мышечный термогенез, или мышечная дрожь, позволяющий за счет работы актин-миозиновой АТФазы переводить запасенную энергию АТФ в тепло. Другой механизм повышения температуры у позвоночных — липолиз, активирующийся β -адренергическими лигандами, в том числе октопамином [39, 60], также используется насекомыми. Именно октопамин вызывает липолиз у насекомых наряду с активацией углеводного обмена [144], термогенез нарушается при действии β -блокатора, антагониста октопамина альпронолола [33], а сам октопамин воспроизводит эффекты температурного прекондиционирования [29]. При длительном перелете насекомые полностью переходят с углеводного расщепления на липолиз [92, 94]. У саранчи стадная стадия, способная к длительным перелетам, исходно отличается более высоким синтезом октопамина и большей активностью октопаминергических нейронов [38, 118]. Эти факты указывают, во-первых, на очевидную связь октопаминовых (β -адренергических) рецепторов с активацией липолиза и, во-вторых, свидетельствуют об участии этого механизма в метаболическом обеспечении полета.

Если октопамин вызывает активацию и углеводного, и липидного обмена, то для серотонина показано только влияние на углеводный обмен у самых разных животных, от круглых червей до млекопитающих [47, 69, 83, 115]. Это наводит на мысль о том, что ответ на вопрос, почему аразуальные функции у насекомых связаны с октопамином, надо искать в эволюционно-биохимических механизмах, обеспечивших необходимость использования именно октопаминовых (или адренергических) рецепторов для активации процессов липолиза. Не исключено, что та же причина объясняет использование адреналина / норадреналина в качестве аразуальных молекул позвоночными. Большое структурное сходство октопамина и норадреналина, способность перекрестно связываться с рецепторами друг друга, а также то, что у насекомых норадреналин, а у позвоночных октопамин выявляются в следовых количествах, согласуется с этой гипотезой. Если предположение о неравнозначной пригодности серотониновой и катехоламиновой системы для активации метаболизма верна, то можно ожидать, что у животных с более интенсивной локомоцией и высоким метаболизмом акцент будет сделан на развитии аразуальных функций катехоламиновой системы. Проверке гипотезы о том, что использование разных моноаминов в аразуальных программах моллюсков и насекомых связано с различиями в метаболизме этих животных, может быть посвящено специальное исследование.

На сегодняшний день вопрос, почему две группы животных «выбрали» разные моноамины для координации аразуальных программ, остается без

ответа. Нельзя исключать и то, что сцепленность разных моноаминов со сходным поведением у предков моллюсков и членистоногих была случайной. Тогда как дальнейшее формирование функций этих молекул подчинялось уже общим закономерностям и в результате привело к тому, что набор их поведенческих эффектов оказался сходным.

Литература

- [1] Балабан П. М., Захаров И. С. Обучение и развитие: общая основа двух явлений. М.: Наука, 1992.
- [2] Гринкевич Л. Н., Васильев Г. В. Возможные молекулярно-клеточные механизмы регуляции экспрессии генов при обучении // Рос. физиол. журн. 1999. Т. 85. С. 48–66.
- [3] Дьяконова В. Е. Регуляторные функции эндогенной опиоидной системы моллюска: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: Ин-т биологии развития РАН. 1996.
- [4] Дьяконова В. Е. Эндогенная опиоидная система тонически активирует локомоторные нейроны *Lymnaea stagnalis* // Журн. высш. нерв. деят. 1998. Т. 48. С. 113–120.
- [5] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. С. 316–322.
- [6] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. С. 526–531.
- [7] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Изолированный серотониновый нейрон: уровень синтеза нейротрансмиттера влияет на импульсацию // ДАН. 2001. Т. 376. № 2. С. 267–270.
- [8] Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л. Усиление полового поведения и агрессивности у сверчков после полета // ДАН. 2003. Т. 390. № 5. С. 709–712.
- [9] Дьяконова Т. Л. Взаимодействие опиоидных пептидов и моноаминов в механизме управления респираторным поведением легочного моллюска: Анализ на изолированных нейронах // ДАН. 1989. Т. 308. С. 1264–1269.
- [10] Дьяконова Т. Л., Веховски А., Ш.-Розжа К. Нейроны виноградной улитки, участвующие в управлении ритмическими движениями дыхальца // Нейрофизиология. 1988. Т. 20. С. 509–517.
- [11] Жуков В. В., Архипова Т. А. Действие серотонина на динамику теневого рефлекса *Lymnaea stagnalis* при ритмической стимуляции // Журн. эвол. биохим. физиол. 2001. Т. 37. № 4. С. 278–285.
- [12] Журавлев В. Л. Механизмы нейрогуморального контроля сердца гастропод // Журн. эвол. биохим. физиол. 1999. Т. 35. С. 62–75.
- [13] Каботянский Е. А., Сахаров Д. А., Уинлоу У. Повышение уровня синтеза серотонина влияет на электрическую активность серотонинергических нейронов // Биол. мембр. 1991. Т. 8. № 11. С. 1158–1159.
- [14] Павлова Г. А. Влияние серотонина на локомоцию легочной улитки *Helix lucorum* // Журн. эвол. биохим. физиол. 1996. Т. 32. С. 302–307.
- [15] Павлова Г. А. Влияние серотонина на локомоцию пресноводного моллюска *Lymnaea stagnalis* // Журн. эвол. биохим. физиол. 1997. Т. 33. № 6. С. 599–606.

- [16] Сахаров Д. А., Каботянский Е. А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином // Журн. общ. биол. 1986. Т. 47. С. 234–245.
- [17] Сахаров Д. А. Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa* // Журн. общ. биол. 1990. Т. 51 С. 437–449.
- [18] Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биохим. физиол. 1990. Т. 26. № 5. С. 733–741.
- [19] Сахаров Д. А., Цыганов В. В. Трансмиттер-зависимое включение респираторного интернейрона в локомоторный ритм у легочного моллюска *Lymnaea* // Рос. физиол. журн. 1998. Т. 84. № 10. С. 1029–1037.
- [20] Свидерский В. Л. Генерация двигательных ритмов // Журн. эвол. биохим. и физиол. 1999. Т. 35. № 5. С. 358–367.
- [21] Уиллоуз А. О. Д., Павлова Г. А., Филинс Н. Е. Влияние нейропептида тритонии и серотонина на цилиарную локомоцию // ДАН. 1998. Т. 358. № 6. С. 839–841.
- [22] Цыганов В. В., Воронцов Д. Д., Сахаров Д. А. Фазовая координация локомоции и дыхания у моллюска *Lymnaea*: Трансмиттер-специфические модификации // ДАН. 2003. Т. 391. № 3. С. 407–409.
- [23] Цыганов В. В., Сахаров Д. А. Серотонин-зависимое переподчинение респираторного ритма центральному генератору локомоции у легочного моллюска *Lymnaea* // ДАН. 2002. Т. 382. № 4. С. 554–556.
- [24] Чистопольский И. А., Сахаров Д. А. Активация серотонинергических нейронов метаболическим предшественником серотонина: эффект ингибитора триптофандекарбоксилазы // ДАН. 2000. Т. 372. С. 129–131.
- [25] Achenbach H., Walther C., Wicher D. Octopamine modulates ionic currents and spiking in dorsal unpaired median (DUM) neurons // Neuroreport. 1997. Vol. 8. P. 3737–3741.
- [26] Adamo S. A., Linn C. E., Hoy R. R. The role of neurohormonal octopamine during ‘fight or flight’ behaviour in the field cricket *Gryllus bimaculatus* // J. Exp. Biol. 1995. Vol. 198. P. 1691–1700.
- [27] Alania M., Dyakonova V., Sakharov D. A. Hyperpolarization by glucose of feeding related neurons in snail // Acta Biol. Hung. 2004. Vol. 55. P. 195–200.
- [28] Angioy A. M., Barbarossa I. T., Crnjar R., Liscia A. Effects of octopaminergic substances on the labellar lobe spreading response in the blowfly *Protophormia terraenovae* // Neurosci. Lett. 1989. Vol. 103. P. 103–107.
- [29] Armstrong G. A. B., Shoemaker K. L., Money T. G. A., Robertson R. M. Octopamine mediates thermal preconditioning of the locust ventilatory central pattern generator via a cAMP/protein kinase A signalling pathway // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. P. 3347–3360.
- [30] Bailey B. A., Martin R. J., Downer R. G. H. Haemolymph octopamine levels during and following flight in the American cockroach, *Periplaneta americana* L. // Can. J. Zool. 1983. Vol. 62. P. 19–22.
- [31] Balaban P. M. Cellular mechanisms of behavioral plasticity in terrestrial snail. Review // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2002. Vol. 26. P. 597–630.
- [32] Barron A. B., Schulz D. J., Robinson G. E. Octopamine modulates responsiveness to foraging-related stimuli in honey bees (*Apis mellifera*) // J. Comp. Physiol. A. 2002. Vol. 188. P. 603–610.
- [33] Belzunces L. P., Vandame R., Gu X. Modulation of honeybee thermoregulation by adrenergic compounds. Neuroreport. 1996. Vol. 7. P. 1601–1604.
- [34] Benjamin P. R., Staras K., Kemenes G. A system approach to the cellular analysis of associative learning in the pond snail *Lymnaea* // Learning and Memory. 2000. Vol. 7. P. 124–131.

- [35] Bernier L., Castellucci V.F., Kandel E.R., Schwartz J.H. Facilitatory transmitter causes a selective and prolonged increase in adenosine 3'5'-monophosphate in sensory neurons mediating the gill and siphon withdrawal reflex in *Aplysia* // J. Neurosci. 1982. Vol. 2. P. 1682–1691.
- [36] Bernocchi G., Vignola C., Scherini E., Necchi D., Pisu M.B. Bioactive peptides and serotonin immunocytochemistry in the cerebral ganglia of hibernating *Helix aspersa* // J. Exp. Zool. 1998. Vol. 280. P. 354–367.
- [37] Bicker G., Menzel R. Chemical codes for the control of behaviour in arthropods // Nature. 1989. Vol. 337. P. 33–39.
- [38] Blackburn L., Rogers S.M., Burrows M. Walking behaviour and muscle physiology differ between solitary and gregarious locusts // Abstr. of the 7 International Congress of Neuroethology. 2004. Nyborg, Denmark. P. 235–236.
- [39] Bour S., Visentin V., Prevot D., Carpenne C. Moderate weight-lowering effect of octopamine treatment in obese Zucker rats // Physiol. Biochem. 2003. Vol. 59 (3). P. 175–182.
- [40] Bowdan E., Wyse G.A. Temporally patterned activity recorded from mandibular nerves of the isolated subesophageal ganglion of *Manduca* // J. Insect. Physiol. 2000. Vol. 46. P. 709–719.
- [41] Brunelli M., Castellucci V., Kandel E. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: possible role for serotonin and cyclic AMP // Science. 1976. Vol. 194. P. 1178–1181.
- [42] Chentsova N.A., Gruntenko N.E., Bogomolova E.V., Adonyeva N.V., Karpova E.K., Rauschenbach I.Y. Stress response in *Drosophila melanogaster* strain with decreased tyramine and octopamine contents // J. Comp. Physiol. [B]. 2002. Vol. 172. P. 643–650.
- [43] Claassen D.E., Kammer A.E. Effects of octopamine, dopamine, and serotonin on production of flight motor output by thoracic ganglia of *Manduca sexta* // J. Neurobiol. 1986. Vol. 17. P. 1–14.
- [44] Cohen R.W. Diet balancing in the cockroach, *Rhyparobia maderae*: Does serotonin regulate this behavior? // J. Insect. Behav. 2001. Vol. 14. P. 99–111.
- [45] Cohen R.W., Mahoney D.A., Can H.D. Possible regulation of feeding behavior in cockroach nymphs by the neurotransmitter octopamine // J. Insect. Behav. 2002. Vol. 15. P. 37–50.
- [46] Cooper B.F., Krontiris-Litowitz J.K., Walters E.T. Humoral factors released during trauma of *Aplysia* body wall. II. Effects of possible mediators // J. Comp. Physiol. [B]. 1989. Vol. 159. P. 225–235.
- [47] Darvesh A.S., Gudelsky G.A. Activation of 5-HT₂ receptors induces glycogenolysis in the rat brain // Eur. J. Pharmacol. 2003. Vol. 464. P. 135–140.
- [48] Davenport A.P., Evans P.D. Changes in haemolymph octopamine levels associated with food deprivation in the locust *Schistocerca gregaria* // Physiol. Entomol. 1984. Vol. 9. P. 269–274.
- [49] Davenport A.P., Evans P.D. Stress-induced changes in the octopamine levels of insect haemolymph // Insect. Biochem. 1984. Vol. 14. P. 135–143.
- [50] Dyakonova V.E., Elofsson R., Carlberg M., Sakharov D.A. Complex avoidance behaviour and its neurochemical regulation in the land snail *Cepaea nemoralis* // Gen. Pharmacol. 1995. Vol. 26. P. 773–777.
- [51] Dyakonova V.E., Sakharov D.A., Schuermann F.-W. Effects of serotonergic and opiodergic drugs on escape behavior and social status of male crickets // Naturwissenschaften. 1999. Vol. 86. S. 435–437.
- [52] Elekes K., Voronezhskaya E.E., Hiripi L., Eckert M., Rapus J. Octopamine in the developing nervous system of the pond snail, *Lymnaea stagnalis* L // Acta Biol. Hung. 1996. Vol. 47. P. 73–87.

- [53] Elliott C.J. H., Vehovszky A. Polycyclic neuromodulation of the feeding rhythm of the pond snail *Lymnaea stagnalis* by the intrinsic octopaminergic interneuron, OC // Brain. Res. 2000. Vol. 887. C. 63–69.
- [54] Elliott C.J. H., Vehovszky A. Octopamine is not just for arthropods // Physiology News. 2001. Vol. 45. P. 17–19.
- [55] Emptage N.J., Mauelshagen J., Carew T.J. Threshold serotonin concentration required to produce synaptic facilitation differs for depressed and nondepressed synapses in *Aplysia* sensory neurons // J. Neurophysiol. 1996. Vol. 75. P. 843–854.
- [56] Erspamer V. Identification of octopamine as 1-p-hydroxyphenylethanolamine // Nature. 1952. Vol. 169. P. 375–376.
- [57] Fickbohm D.J., Katz P.S. Serotonin precursor treatment and behavioral training alter swim motor pattern production in *Tritonia* // Soc. Neurosci. Abstr. 1998. P. 142.2.
- [58] Fickbohm D.J., Katz P.S. Paradoxical actions of the serotonin precursor 5hydroxytryptophan on the activity of identified serotonergic neurons in a simple motor circuit // J. Neurosci. 2000. Vol. 20. P. 1622–1634.
- [59] Flecke C., Schuckel J., Seyfarth J., Stengl M. The role of octopamine in the pheromone transduction of trichoid sensilla of *Maduca sexta* // Abstr. of the 6th meeting of the German Neuroscience Society, 30th Goettingen Neurobiology Conference / Ed. by H. Zimmermann, K. Krieglstein. 2005. P. 130.
- [60] Fontana E., Morin N., Prevot D., Carpenne C. Effects of octopamine on lipolysis, glucose transport and amine oxidation in mammalian fat cells // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2000. Vol. 125. P. 33–44.
- [61] Fox L. E., Soll D. R., Wu Ch-F. Coordination and modulation of locomotion pattern generators in drosophila larvae: effects of altered biogenic amine levels by the tyramine hydroxylase mutation // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. P. 1486–1498.
- [62] Gras H., Hoerner M., Runge L., Schuermann F.-W. Prothoracic DUM neurons of the cricket *Gryllus bimaculatus* — responses to natural stimuli and activity in walking behavior // J. Comp. Physiol. 1990. Vol. 199. P. 901–914.
- [63] Gillette R., Davis W.J. The role of the metacerebral giant neuron in the feeding behavior of *Pleurobranchaea* // J. Comp. Physiol. 1977. Vol. 116. P. 129–159.
- [64] Goldstein R. S., Camhi J. M. Different effects of the biogenic amines dopamine, serotonin and octopamine on the thoracic and abdominal portions of the escape circuit in the cockroach // J. Comp. Physiol. A. 1991. Vol. 168. P. 103–112.
- [65] Goosey M. W., Candy D.J. The D-octopamine content of the haemolymph of the locust, *Schistocerca americana* gregaria and its elevation during flight // Insect. Biochem. 1980. Vol. 10. P. 393–397.
- [66] Hammer M. An identified neuron mediates the unconditioned stimulus in associative olfactory learning in honeybees // Nature. 1993. Vol. 366. P. 59–63.
- [67] Hammer M., Cleary L. J., Byrne J. H. Serotonin acts in the synaptic region of sensory neurons in *Aplysia* to enhance transmitter release // Neurosci. Lett. 1989. Vol. 104. P. 235–240.
- [68] Hammer M., Menzel R. Neuromodulation, Instruction, and Behavioral Plasticity // Flexibility and Constraint in Behavioral Systems / Ed. by R. G. Greenspan, C. P. Kyriacou. John Wiley & Sons Ltd., 1994.
- [69] Harder A., Abbink J., Andrews P., Thomas H. Praziquantel impairs the ability of exogenous serotonin to stimulate carbohydrate metabolism in intact *Schistosoma mansoni* // Parasitol. Res. 1987. Vol. 73. No. 5. P. 442–445.

- [70] *Hernadi L., Dyakonova V., Hiripi L.* Opposite effects of shortterm and longterm starvation on serotonergic system in snail // Abstr. of 7th East European conference of the Society for Invertebrate Neurobiology. Kaliningrad; Svetlogorsk; Otradnoe, 2003. P. 58.
- [71] *Hirashima A., Eto M.* Effect of stress on levels of octopamine, dopamine and serotonin in the American cockroach (*Periplaneta americana* L.) // Comp. Biochem. Physiol. C. 1993. Vol. 105. P. 279–284.
- [72] *Hofmann H.A., Stevenson P.A.* Flight restores fight in crickets // Nature. 2000. Vol. 403. P. 613.
- [73] *Hoerner M., Heblich R.* Octopamine enhances synaptic efficacy in the cricket giant fiber pathway // Abstr. of the 6th meeting of the German Neuroscience Society 30th Goettingen Neurobiology Conference / Ed. by H. Zimmermann, K. Krieglstein. 2005. P. 274.
- [74] *Hoyle G.* Generation of motor activity and control of behaviour: The role of the neuro-modulator octopamine and the orchestration hypothesis. // Comparative Insect Physiology, Biochemistry and Pharmacology / Ed. by G.A. Kerkut, L. Gilbert. Toronto: Pergamon Press. 1985. Vol. 5. P. 607–621.
- [75] *Johnson E., Ringo J., Dowse H.* Modulation of *Drosophila* heartbeat by neurotransmitters // J. Comp. Physiol. [B]. 1997. Vol. 167. No. 2. P. 89–97.
- [76] *Kabotyanski E.A., Sakharov D.A.* Neuronal correlates of the serotonin-dependent behavior of the pteropod mollusc *Clione limacina* // Neuroscience and Behavioral Physiology. 1991. Vol. 21. P. 422–435.
- [77] *Kabotyanski E.A., Milošević I., Sakharov D.A.* Neuronal correlates of 5-hydroxytryptophan-induced sustained swimming in *Aplysia fasciata* // Comp. Biochem. Physiol. 1990. Vol. 95C. P. 39–44.
- [78] *Kabotyanski E.A., Winlow W., Sakharov D.A., Baue L., Lukowiak K.* 5-hydroxytryptophan elicits sustained CPG activity for rhythmic shell movements in *Lymnaea stagnalis* // Soc. Neurosci. Abstr. 1992. Vol. 18. P. 531.
- [79] *Kemenes G., Elekes K., Hiripi L., Benjamin P.R.* A comparison of four techniques for mapping the distribution of serotonin and serotonin-containing neurons in fixed and living ganglia of the snail, *Lymnaea* // J. Neurocytol. 1989. Vol. 18. No. 2. P. 193–208.
- [80] *Kinnamon S.C., Klaassen L.W., Kammer A.E., Claassen D.* Octopamine and chlordimeform enhance sensory responsiveness and production of the flight motor pattern in developing and adult moths // J. Neurobiol. 1984. Vol. 15. No. 4. P. 283–293.
- [81] *Klein M., Camardo J., Kandel E.R.* Serotonin modulates a specific potassium current in the sensory neurons that show presynaptic facilitation in *Aplysia* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982. Vol. 79. P. 5713–5717.
- [82] *Konings P.N., Vullings H.G., Geffard M., Buijs R.M., Diederens J.H., Jansen W.F.* Immunocytochemical demonstration of octopamine-immunoreactive cells in the nervous system of *Locusta migratoria* and *Schistocerca gregaria* // Cell. Tissue. Res. 1988. Vol. 251. No. 2. P. 371–379.
- [83] *Komali M., Kalarani V., Venkatrayulu Ch., Chandra Sekhara Reddy D.* Hyperglycaemic effects of 5-hydroxytryptamine and dopamine in the freshwater prawn, *Macrobrachium malcolmsonii* // J. Exp. Zool. 2005. Vol. 303. No. 6. P. 448–455.
- [84] *Korneev S., Straub V., Kemenes I., Korneeva E., Ott S., Benjamin P., O'Shea M.* Timed and targeted differential regulation of nitric oxide synthase (NOS) and Anti-NOS genes by reward conditioning leading to long-term memory formation // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 1188–1192.

- [85] Kreissl S., Eichmueller S., Bicker G., Rapus J., Eckert M. Octopamine-like immunoreactivity in the brain and suboesophageal ganglion of the honeybee // J. Comp. Neurol. 1994. Vol. 348. P. 583–594.
- [86] Kupfermann I. The role of modulatory systems in optimizing behavior: studies of feeding in the mollusc *Aplysia californica* // Zoology. 1997. Vol. 100. P. 235–243.
- [87] Kupfermann I., Teyke T., Rosen S. C., Weiss K. R. Studies of behavioral state in *Aplysia* // Biol. Bull. 1991. Vol. 180. P. 262–268.
- [88] Laurienti P. J., Blankenship J. E. Serotonergic modulation of a voltage-gated calcium current in parapodial swim muscle from *Aplysia brasiliiana* // J. Neurophysiol. 1997. Vol. 77. P. 496–502.
- [89] Lehman H. K., Schulz D. J., Barron A. B., Wraight L. et al. Division of labor in the honey bee (*Apis mellifera*): the role of tyramine beta-hydroxylase // J. Exp. Biol. 2006. Vol. 209. P. 2774–2784.
- [90] Levenson J., Byrne J. H., Eskin A. Levels of serotonin in the haemolymph of *Aplysia* are modulated by light / dark cycles and sensitization training // J. Neurosci. 1999. Vol. 15. P. 8094–8103.
- [91] Li Q., Roberts A. C., Glanzman D. L. Synaptic facilitation and behavioral dishabituation in *Aplysia*: Dependence on release of Ca²⁺ from postsynaptic intracellular stores, postsynaptic exocytosis, and modulation of postsynaptic AMPA receptor efficacy // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 5623–5637.
- [92] Libersat F., Pflueger H. I. Monoamines and the orchestration of behavior // BioScience. 2004. Vol. 54. P. 17–25.
- [93] Linn C. E., Roelofs W. L. Modulatory effects of octopamine and serotonin on thresholds for male sensitivity and periodicity of response to sex pheromone in the cabbage looper, *Trichoplusia ni* // Arch. Insect. Biochem. Physiol. 1986. Vol. 3. P. 161–172.
- [94] Loli D., Bicudo J. E. Control and regulatory mechanisms associated with thermogenesis in flying insects and birds // Biosci. Rep. 2005. Vol. 25. No. 3–4. P. 149–180.
- [95] Long T. F., Edgcomb R. S., Murdock L. L. Effects of substituted phenylethylamines on blowfly feeding behavior // Comp. Biochem. Physiol. C. 1986. Vol. 83. No. 1. P. 201–209.
- [96] Long T. F., Murdock L. L. Stimulation of blowfly feeding behavior by octopaminergic drugs // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983. Vol. 80. No. 13. P. 4159–4163.
- [97] Mackey S., Carew T. J. Locomotion in *Aplysia*: triggering by serotonin and modulation by bag cell extract // J. Neurosci. 1983. Vol. 3. P. 1469–1477.
- [98] Marinesco S., Wickremasinghe N., Kolkman K. E., Carew T. J. Serotonergic modulation in *Aplysia*: I. A distributed serotonergic network persistently activated by sensitizing stimuli // J. Neurophysiol. 2004. Vol. 92. P. 2468–2486.
- [99] Marinesco S., Wickremasinghe N., Kolkman K. E., Carew T. J. Serotonergic modulation in *Aplysia*: II. Cellular and behavioral consequences of increased serotonergic tone // J. Neurophysiol. 2004. Vol. 92. P. 2487–2496.
- [100] McClellan A. D., Brown G. D., Getting P. A. Modulation of swimming in *Tritonia*: excitatory and inhibitory effects of serotonin // J. Comp. Physiol. A. 1994. Vol. 174. P. 257–266.
- [101] McCrohan C. R., Benjamin P. R. Patterns of activity and axonal projections of the cerebral giant cells of the snail *Lymnaea stagnalis* // J. Exp. Biol. 1980. Vol. 85. P. 149–168.
- [102] McCrohan C. R., Benjamin P. R. Synaptic relationships of the cerebral giant cells with motoneurons in the feeding system of *Lymnaea stagnalis* // J. Exp. Biol. 1980. Vol. 85. P. 169–186.

- [103] Menzel T., Duch C., Stypa H., Mueller U., Wegener G., Pflueger H. J. Central modulatory neurons control fuel selection in flight muscle of migratory locust // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 1109–1113.
- [104] Menzel R., Michelsen D. B., Rueffer P., Sugawa M. Neuropharmacology of learning and memory in Honey bees // Synaptic Transmission and Plasticity in Nervous Systems / Ed. by G. Hertig, H. C. Spatz. Berlin: Springer, 1988. P. 335–350.
- [105] Moroz L. L., Sudlow L. C., Jing J., Gillette R. Serotonin-immunoreactivity in peripheral tissues of the opisthobranch molluscs *Pleurobranchaea californica* and *Tritonia diomedea* // J. Comp. Neurol. 1997. Vol. 382. P. 176–188.
- [106] Naessel D. Serotonin and serotonin-immunoreactive neurons in the nervous system of insects // Progress in Neurobiology. 1987. Vol. 30. P. 1–85.
- [107] Newman A. E., Foerster M., Shoemaker K. L., Robertson R. M. Stress-induced thermotolerance of ventilatory motor pattern generation in the locust, *Locusta migratoria* // J. Insect. Physiol. 2003. Vol. 49. No. 11. P. 1039–1047.
- [108] Nisimura T., Seto A., Nakamura K., Miyama M., Nagao T., Tamotsu S., Yamaoka R., Ozaki M. Experimental effects of appetitive and nonappetitive odor on feeding behavior in the blowfly, *Phormia regina*: A putative role for tyramine in appetite regulation // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 7505–7516.
- [109] Orchard I., Ramirez J. M., Lange A. B. A multifunctional role for octopamine in locust flight // Annual Review of Entomology. 1993. Vol. 38. P. 227–249.
- [110] Panchin Y. V., Arshavsky Y. I., Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Popova L. B., Selverston A. I. Control of locomotion in the marine mollusc *Clione limacina*. Effects of serotonin // Exp. Brain. Res. 1996. Vol. 109. No. 2. P. 361–365.
- [111] Pavlova G. A. Effects of serotonin, dopamine and ergometrine on locomotion in the pulmonate mollusc *Helix lucorum* // J. Exp. Biol. 2001. Vol. 204. P. 1625–1633.
- [112] Parker D. Serotonergic modulation of locust motor neurons // J. Neurophysiol. 1995. Vol. 73. No. 3. P. 923–932.
- [113] Parsons D. W., Pinsker H. M. Swimming in *Aplysia brasiliana*: behavioral and cellular effects of serotonin // J. Neurophysiol. 1989. Vol. 62. P. 1163–1176.
- [114] Pflueger H. J., Duch C., Heidel E. Neuromodulatory octopaminergic neurons and their functions during insect motor behaviour // Acta Biol. Hung. 2004. Vol. 55. P. 3–12.
- [115] Pennington A. J., Pentreath V. W. Transmitter-induced glycogenolysis and gluconeogenesis in leech segmental ganglia // J. Physiol. (Paris.) 1987. Vol. 82. No. 4. P. 218–228.
- [116] Roussel J. P. Effect of 5-HT on insect cardiac activity in vivo // Arch. Int. Physiol. Biochim. 1975. Vol. 83. No. 2. P. 293–297.
- [117] Rozsa K., Perenyi L. Chemical identification of the excitatory substance released in *Helix* heart during stimulation of the extracardial nerve // Comp. Biochem. Physiol. 1966. Vol. 19. P. 105–113.
- [118] Sade A., Ayali A. Density-dependent phase differences in locust DUM neurons activity // Abstr. of the 7 International Congress of Neuroethology. Nyborg (Denmark), 2004. P. 258–259.
- [119] Sakharov D. A. Integrative function of serotonin common to distantly related invertebrate animals // The Early Brain / Ed. by M. Gustafsson, M. Reuter. Abo: Abo Akademi Press., 1990. P. 73–88.
- [120] Saraswati S., Fox L. E., Soll D. R., Wu C. F. Tyramine and octopamine have opposite effects on the locomotion of *Drosophila* larvae // J. Neurobiol. 2004. Vol. 58. P. 425–441.

- [121] *Satterlie R. A.* Serotonergic modulation of swimming speed in the pteropod mollusc *Clione limacina* II. Peripheral modulatory neurons // J. Exp. Biol. 1995. Vol. 198. P. 905–916.
- [122] *Schacher S., Montarolo P., Kandel E. R.* Selective short- and long-term effects of serotonin, small cardioactive peptide, and tetanic stimulation on sensorimotor synapses of *Aplysia* in culture // J. Neurosci. 1990. Vol. 10. P. 3286–3294.
- [123] *Scheiner R., Pluckhahn S., Oney B., Blenau W., Erber J.* Behavioural pharmacology of octopamine, tyramine and dopamine in honey bees (*Apis mellifera*) // Behav. Brain. Res. 2002. Vol. 136. P. 545–553.
- [124] *Schulz D. J., Hwang Z. Y., Robinson G. E.* Effects of colony food shortage on behavioral development in honey bees // Behav. Ecol. Sociobiol. 1998. Vol. 42. P. 295–303.
- [125] *Schulz D. J., Barron A. B., Robinson G. E.* Role for octopamine in honey bee division of labor // Brain Behav. Evol. 2002. Vol. 60. No. 6. P. 350–359.
- [126] *Schulz D. J., Robinson G. E.* Octopamine influences division of labor in honey bee colonies // J. Comp. Physiol. A. 2001. Vol. 187. P. 53–61.
- [127] *Schwaerzel M., Monastirioti M., Scholz H., Friggi-Grelin F., Birman S., Heisenberg M.* Dopamine and octopamine differentiate between aversive and appetitive olfactory memories in *Drosophila* // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 10495–10502.
- [128] *Sloley B. D., Oriksa S.* Selective depletion of dopamine, octopamine and 5-hydroxytryptamine in the nervous tissue of the cockroach (*Periplaneta americana*) // J. Neurochem. 1988. Vol. 51. P. 535–541.
- [129] *Sombati S., Hoyle G.* Generation of specific behaviors in a locust by local release into neuropil of the natural neuromodulator octopamine // J. Neurobiol. 1984. Vol. 15. P. 481–506.
- [130] *Spoerhase-Eichmann U., Vullings H. G. B., Buijs R. M., Hoerner M., Shuermann F.-W.* Octopamine-immunoreactive neurons in the central nervous system of the cricket, *Gryllus bimaculatus* // Cell. Tiss. Res. 1992. Vol. 268. P. 287–304.
- [131] *Stevenson P. A., Dyakonova V. E., Rillich J., Schildberger K.* Octopamine and experience-dependent modulation of aggression in crickets // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. No. 6. P. 1431–1441.
- [132] *Stevenson P. A., Kutsch W.* A reconsideration of the central pattern generator concept for locust flight // J. Comp. Physiol. A. 1987. Vol. 161. P. 115–130.
- [133] *Stevenson P. A., Hofmann H. A., Schoch K., Schildberger K.* The fight and flight responses of crickets depleted of biogenic amines // J. Neurobiol. 2000. Vol. 43. P. 107–120.
- [134] *Stevenson P. A., Spörhase-Eichmann U.* Localization of octopaminergic neurones in insects. [Review] // Comp. Biochem. Physiol. B. 1995. Vol. 110. P. 203–215.
- [135] *Sudlow L. C., Jing J., Moroz L. L., Gillette R.* Serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the marine molluscs *Pleurobranchaea californica* and *Tritonia diomedea* // J. Comp. Neurol. 1998. Vol. 395. P. 466–480.
- [136] *Syed N. I., Winlow W.* Morphology and electrophysiology of neurons innervating the ciliated locomotor epithelium in *Lymnaea stagnalis* // Comp. Biochem. Physiol. 1989. Vol. 93A. P. 633–644.
- [137] *Trudeau L. E., Castellucci V. F.* Sensitization of the gill and siphon withdrawal reflex of *Aplysia*: multiple sites of change in the neuronal network // J. Neurophysiol. 1993. Vol. 70. P. 1210–1220.
- [138] *Vehovszky A., Elliott C. J. H., Voronezhskaya E. E., Hiripi L., Elekes K.* Octopamine: A new feeding modulator in *Lymnaea* // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 1998. Vol. 353. P. 1631–1643.

- [139] Vergoz V., Sandoz J. C., Giurfa M. A new aversive conditioning paradigm in honeybees: different contribution of D1 and D2 dopaminergic receptors to olfactory conditioning of the sting extension reflex // Proceedings of the 6th meeting of the German Neuroscience Society 30th Goettingen Neurobiology Conference / Ed. by H. Zimmermann, K. Kriegstein. 2005. P. 17.
- [140] Walters E. T., Byrne J. H., Carew T. J., Kandel E. R. Mechanoafferent neurons innervating tale of *Aplysia*. II. Modulation by sensitizing stimulation // J. Neurophysiol. 1983. Vol. 50. P. 1543–1559.
- [141] Weisel-Eichler A., Libersat F. Neuromodulation of flight initiation by octopamine in the cockroach // J. Comp. Physiol. A. 1996. Vol. 179. P. 103–112.
- [142] Weiss K. R., Schonberg M., Mandelbaum D. E., Kupfermann I. Activity of an individual serotonergic neurone in *Aplysia* enhances synthesis of cyclic adenosine monophosphate // Nature. 1978. Vol. 272. P. 727–728.
- [143] Wieland S. J., Jahn E., Gelperin A. Localization and synthesis of monoamines in regions of *Limax* CNS controlling feeding behavior // Comp. Biochem. Physiol. C. 1987. Vol. 86 (1). P. 125–130.
- [144] Woodring J. P., Meier O. W., Fields P. The role of octopamine in handling and exercise-induced hyperglycaemia and hyperlipaemia in *Acheta domestica* // J. Insect. Physiol. 1989. Vol. 35. P. 613–617.
- [145] Woodring J. P., Meier O. W., Rose R. Effects of development, photoperiod and stress on octopamine levels in the house cricket, *Acheta domestica* // J. Insect. Physiol. 1988. Vol. 34. P. 759–765.
- [146] Yeoman M. S., Brierley M. J., Benjamin P. R. Central pattern generator interneurons are targets for the modulatory serotonergic cerebral giant cells in the feeding system of *Lymnaea* // J. Neurophysiol. 1996. Vol. 75. P. 11–25.
- [147] Yeoman M. S., Kemenes G., Benjamin P. R., Elliott C. J. H. Modulatory role for the serotonergic cerebral giant cells in the feeding system of the snail, *Lymnaea*. II. Photoinactivation // J. Neurophysiol. 1994. Vol. 72. P. 1372–1382.
- [148] Yeoman M. S., Pieneman A. W., Ferguson G. P., TerMaat A., Benjamin P. R. Modulatory role for the serotonergic cerebral giant-cells in the feeding system of the snail, *Lymnaea*. I. Fine wire recording in the intact animal and pharmacology // J. Neurophysiol. 1994. Vol. 72. P. 1357–1371.
- [149] Yoshida M., Kobayashi M. Neural control of the buccal muscle movement in the African giant snail *Achatina fulica* // J. Exp. Biol. 1991. Vol. 155. P. 415–433.
- [150] Zakharov I. S., Balaban P. M. Serotonergic modulation of withdrawal behavior in *Helix* // Simpler nervous systems / Ed. by D. A. Sakharov, W. Winlow. Manchester: Manchester University Press, 1991. P. 316–29.
- [151] Zakharov I. S., Ierusalimsky V. N., Balaban P. M. Pedal serotonergic neurons modulate the synaptic input of withdrawal interneurons in *Helix* // Invertebr. Neurosci. 1995. Vol. 1. P. 41–51.

2012

Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения

Дьяконова В. Е. Журнал высшей нервной деятельности.
2012. Т. 62. № 6. С. 1–17.

Введение

Наблюдения за животными в естественных условиях обитания свидетельствуют о зависимости их поведения от контекста, т.е. от разных внешних и внутренних факторов, таких как сезон, время суток, степень сытости, социальное окружение, исход недавних социальных контактов, удаленность от убежища и др. При этом эффект одного и того же контекста воспроизводим и может быть предсказуем на основе ранее полученных результатов. Эти факты позволили приверженцам нейроэтологии, науки об элементарных механизмах естественного, биологически адаптивного поведения, поставить целью своих исследований экспериментальное изучение клеточной и нейрохимической основы контекст-зависимого выбора. Заслугой нейроэтологов на сегодняшний день является и разработка большинства экспериментальных моделей, и описание некоторых механизмов контекст-зависимого поведения. Существенную роль сыграл также эволюционный и сравнительно-физиологический подход: изучение и сопоставление контекст-зависимого поведения у представителей разных систематических групп животных. Интерес к влиянию контекста на поведение пришел и в классическую нейрофизиологию, которая усложнила традиционные нейрофизиологические поведенческие модели внесением дополнительных факторов, однако при этом выбор факторов далеко не всегда определяется их биологической значимостью.

Хорошо демонстрирует проблему, не решенную на сегодняшний день в области изучения механизмов контекст-зависимого поведения, одна из наиболее удачных экспериментальных работ [89]. В этом исследовании, благодаря простоте объекта и поведенческой модели, изучение контекст-зависимого поведения фактически удалось перевести в область клеточной биологии. В буккальных ганглиях моллюска большого прудовика был найден нейрон

(N3t), оказывающий тормозное влияние на ритм-образующий интернейрон (N1) центрального генератора пищевого поведения. Оказалось, что тоническая активность этой клетки коррелирует со степенью сытости / голодности. У сытых животных она высока и оказывает сильное тормозное влияние на центральный генератор пищевого поведения. У голодных активность N3t снижается, что приводит к самопроизвольному высвобождению эпизодов пищевого ритма. Искусственно меняя потенциал клетки, можно получить сходное влияние на фиктивный моторный ритм радулы, что указывает на ключевую роль N3t в механизме регуляции поведенческого ритма внутренним контекстом. Наконец, при изменении внешних условий — при появлении пищи, наблюдалась активация третьего, не идентифицированного в работе участника, оказывающего дополнительное тормозное влияние на N3t. В результате активации этого участника центральный генератор полностью высвобождался из-под тормозного влияния N3t и демонстрировал полноценный длительный пищевой ритм. При этом сам N3t становился участником генерации определенной фазы ритма, т.е. оказался мультифункциональным нейроном, который в разных условиях выполняет разные функции.

Таким образом, эта работа приводит убедительные свидетельства в пользу того, что пищевой контекст, как внутренний (сытый / голодный), так и внешний (отсутствие / наличие еды), отражается на тонической активности определенного идентифицированного нейрона. Активность N3t, в свою очередь, определяет функциональный статус центрального генератора поведенческой программы. Существенным результатом этой работы стала и демонстрация на клеточном уровне справедливости представлений этологов о центральном эндогенном происхождении поведенческой программы, которая может высвобождаться даже в отсутствие внешних стимулов.

Не упоминается в обсуждаемой статье различие трансмиссивной специфичности клеток, участвующих в этом контекст-зависимом поведении. Действительно, для работы схемы в том виде, в котором она представлена, все три нейрона могут использовать один и тот же нейротрансмиссивер, активирующий тормозные рецепторы на нейронах-мишенях. Однако известно, что нейрон центрального генератора N1 является холинергическим, упоминаемые тормозные входы на нейрон N3t, несущие сигнал о присутствии еды, преимущественно NOергические. Нейротрансмиссивер, который синтезируется нейроном N3t, не установлен, известно только, что это не ацетилхолин и не NO. Очевидно, что все три главных клеточных участника в реальности используют разные сигнальные вещества, однако для той схемы, которая предложена авторами, этот факт функционального значения не имеет.

Сходный принцип описания представлен и в других, более сложных моделях контекст-зависимого поведения, например [30, 43, 51]. Во всех этих работах принципиальное значение имеет электрическая активность нейронов

и иерархические (возбуждающие или тормозные) взаимодействия. Возможный гетерохимизм, трансмиссивная специфичность участников при этом не обсуждается и не имеет принципиального значения для функционирования предложенных схем.

Между тем параллельно накапливается всё больше данных, заставляющих исследователей говорить о том, что контекст на клеточном уровне — это, по-видимому, уровень нейромодуляторов или нейрогормонов. При этом к числу нейромодуляторов, нейрогормонов и метамодуляторов относят те же нейротрансмиттеры, которые за пределами синаптических щелей (*beyond neurotransmission*) приобретают способность гуморального (интегративного) действия. О неудобстве существующей классификации сигнальных молекул свидетельствуют примеры, когда одни и те же вещества в одних и тех моделях одни авторы называют нейротрансмиттерами, другие — модуляторами и метамодуляторами, третьи — нейрогормонами, а иногда просто гормонами (например, [36, 64, 73]). В этой ситуации привлекательно смотрится недавно сформулированная Д. А. Сахаровым гипотеза о механизме принятия решения [16]. Гипотеза постулирует, что выбор моторной программы (достижение ансамблем одного из устойчивых состояний активности) определяется химическим составом экстраклеточной среды, являющимся результатом кооперативной деятельности ансамбля нейронов; в экстраклеточной среде представлены медиаторы мотиваций (гормоны, нейротрансмиттеры, метаболиты) и интеграторы быстрых событий, таких как фаза паттерна (нейротрансмиттеры локальных и входных нейронов); аккумулируя всё разнообразие сигнальных молекул, экстраклеточная среда ансамбля адекватно выражает динамику их тонической и фазической активности и тем обеспечивает адаптивный характер поведения.

В обзоре будут рассмотрены преимущественно нейроэтологические данные, свидетельствующие о том, что поведенческий контекст, как внутренний, так и внешний, изменяет содержание определенных сигнальных молекул и что искусственная имитация этих изменений может вызывать правильный в данном контексте ответ организма.

Сытый — голодный. Впервые о возможном интегративном действии нейротрансмиттеров было заявлено после экспериментов по изучению влияния серотонина на поведение пиявки и моллюсков. Уже стали классическими работы, которые показали, что уровень серотонина повышается у голодных животных и серотонин имитирует влияние голода на некоторые формы поведения [13, 59]. Под интегративным действием понимается характерная для объемной передачи ситуация, когда возбуждающие, тормозные и модулирующие, а иногда и гормональные эффекты нейротрансмиттера на разные клеточные мишени складываются в хорошо координированный ответ ло-

кальной системы. Позднее, сопоставив поведенческие эффекты серотонина у плоских червей, аннелид и моллюсков, Д. А. Сахаров [14, 15, 80] предложил гипотезу, согласно которой анцестральная протофункция этой регуляторной молекулы могла сводиться к обеспечению координированного ответа разных эффекторных систем на сигнал о голоде (араузальная реакция, *feeding arousal*).

В 2009–2010 гг. изучение механизмов влияния пищевого поведения на ответ пиявки на тактильную стимуляцию привело еще к одному принципиальному для общей нейробиологии выводу: так называемые командные нейроны не являются нейронами, принимающими решение. До недавнего времени почти общепринятым было представление о том, что именно командные нейроны собирают, анализируют всю необходимую сенсорную и гормональную информацию и играют ключевую роль в принятии решения [29]. Предполагалось также, что командные нейроны, отвечающие за конкурентные формы поведения, ингибируют друг друга в соответствии с иерархией поведений. В недавней работе на кровососущей пиявке, у которой пищевое поведение ингибирует все другие виды активности, включая защитные реакции, было показано, что тормозный сигнал может приходить прямо от хеморецепторов, воспринимающих запах пищи, на тактильные рецепторы [37]. В этом механизме командные нейроны вообще не участвуют. Серотонин, выделяющийся во время пищевого поведения кровососущей пиявки, подавляет секрецию нейротрансмиттера тактильными рецепторами [36]. Статья опубликована в «Nature for Neuroscience» под ярким ироничным названием «Принятие решения путем торможения сенсорных терминалей». Примечательно, что прямое, без участия командного нейрона, взаимодействие между тактильными рецепторами и мотонейроном защитного втягивания было показано на виноградной улитке еще в 1980-х гг. в лаборатории П. М. Балабана, что опередило обсуждаемую работу на пиявке более чем на четверть века [11].

Сравнительное исследование показало, что доминирование пищевого поведения над всеми другими, включая избегательное и защитное, свойственно не всем видам пиявок [38]. Хищные формы, в отличие от сосущих, не демонстрируют подавления ответа на механические стимулы во время питания. Причем эта закономерность сохраняется независимо от систематического родства исследуемых видов. Авторы предполагают различие в серотонинергическом контроле тактильных рецепторов у пиявок с разным типом питания. При этом возможны два варианта: либо отсутствие тормозных пресинаптических серотониновых рецепторов на рецепторных клетках, либо отсутствие локальной секреции серотонина во время пищевого поведения. Разграничение между этими двумя механизмами может носить концептуальный характер.

Сомнения в правильности концепции командного нейрона, отвечающего за принятие решения, были в значительной степени подкреплены и безуспешностью попыток идентифицировать нейроны, отвечающие за вы-

бор поведения, с помощью оптических методов регистрации одновременной активности больших популяций клеток [24, 36]. Все претенденты на роль командных нейронов в локомоторном поведении той же пиявки оказались мультифункциональны: нейроны демонстрировали повышение активности даже при активации взаимоисключающих форм локомоции. Однако изменение нейрохимической ситуации, например повышение уровня дофамина, всегда создает однозначный и предсказуемый выбор в пользу одной из форм локомоции (ползания) как у целого животного, так и в изолированной нервной системе [36, 74].

Зависимая от пищевого контекста локомоция нематоды *Caenorhabditis elegans* находится под управлением двух моноаминов — октопамина и серотонина, каждый из которых имитирует влияние двух условий: внутреннее состояние голода (октопамин) и внешний сигнал о присутствии пищи (серотонин). В 1980-х гг. появились первые свидетельства об участии октопамина в модуляции голодного поведения, было замечено, что октопамин и пищевая депривация вызывают сходные изменения в поведении *Caenorhabditis* [48]. Оба фактора активирует локомоцию и пищепоисковое поведение. Эти находки получили дальнейшее подтверждение в современных работах с применением молекулярно-генетических манипуляций [93]. Было показано, что голод и экзогенный октопамин вызывают CREB-зависимую активацию генома в одной и той же группе нейронов (SIA). У червей, нокаутных по ключевому ферменту синтеза октопамина тирамингидроксилазе, голод не вызывает активацию CREB, однако активация может быть достигнута аппликацией экзогенного октопамина у нокаутных особей. Авторы приходят к выводу, что октопамин является внутренним сигналом голода. Поскольку его эффекты на SIA-нейроны прямые, а непосредственных синаптических контактов между октопаминергическими клетками и SIA не существует, предполагается объемный или гуморальный механизм сигнализации.

Серотонин, напротив, повышается при обнаружении пищи (колоний бактерий) и приводит к торможению локомоции и активации пищевого ритма [84]. Эффект серотонина идентичен действию самих бактерий на активацию пищевого поведения, он активирует одновременно различные моторные системы консуммации: сосательные движения глотки и перистальтику истмуса [87].

Тормозный эффект серотонина на локомоцию ценорабдитиса опосредуется ионотропным (анионным, хлорным) серотониновым рецептором МОД-1 [76]. В более поздних исследованиях [23] было показано, что характерное переключение с бродяжничества (локомоторной активности с меняющимся направлением движения) на остановку регулируется концентрацией пищевых ресурсов. Однако сенсорных сигналов о наличии еды недостаточно, необходима консуммация и внутренний сигнал о «пищевой ценности» суб-

страта. Этот вывод сделали на основе того, что нематоды не останавливались, находясь на скоплении бактерий того же вида, но обращенных в гигантизм, которых они не могли проглотить. Остановка на субстрате является также зависимой от предыдущего опыта животного; например, у недавно испытывавших длительный период пищевой депривации остановка локомоции может наблюдаться на менее обогащенном субстрате, чем у «умеренно голодных» особей [23]. В 2010 г. вышел детальный обзор по регуляции пищевого и голодного поведения у *C. elegans* [63].

Пищевой контекст оказывает влияние на выбор поведения раком в ответ на надвигающуюся тень [45, 60, 61]. Сытые животные при одном и том же внешнем контексте (например, количество особей в аквариуме, скорость надвигания тени) демонстрируют примерно равновероятный выбор между замиранием и резким отскоком. Однако голодные животные существенно чаще демонстрируют замирание, еще более вероятным выбор реакции замирания делает появление пищи, а также наличие конкурентов. Сходный эффект — сдвиг в сторону реакции замирания — вызывает серотонин. Авторы обсуждают результаты с позиций нейроэкономических идей о взвешивании нервной системой возможной награды и оплаты при принятии решения о выборе поведения. Они высказывают и гипотезу о том, что поведенческий контекст — это контекст нейромодуляторов.

Недавняя работа на крысах проверяет гипотезу о роли экстраклеточного содержания дофамина в стриатуме и голубом пятне при выборе поведения в зависимости от пищевой мотивации и вероятности получения подкрепления. Показано, что экстраклеточный уровень дофамина коррелирует положительно с пищевой заинтересованностью и отрицательно — с усилиями, необходимыми для получения пищи [70].

Наши исследования на большом прудовике также привели к выводу о роли экстраинаптической секреции серотонина в механизме влияния голода на поведенческий выбор. В 1990-х гг. мы нашли, что голод увеличивает локомоцию, ориентировочные и исследовательские реакции в ответ на нейтральные раздражители, такие как повороты в сторону тактильной стимуляции, подползание и ощупывание незнакомого объекта [6, 7]. Эти эффекты имитировал метаболический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан (5-НТР) и сам серотонин в меньшей, чем 5-НТР, концентрации. Позже удалось описать клеточные механизмы влияния 5-НТР на поведение. Мы нашли, что вызванное голодом повышение синтеза серотонина увеличивает электрическую активность серотониновых нейронов и несинаптический выброс серотонина [5, 20, 46]. Усиление синтеза серотонина было продемонстрировано американскими исследователями и на уровне одиночного серотонинового нейрона, активирующего пищевое поведение у аплии, с помощью метода капиллярного электрофореза [44]. Имитируя фармакологически повышение

синтеза серотонина на полностью изолированных серотониновых нейронах, мы подтвердили наличие и описали возможные механизмы экстрасинаптической секреции в ответ на активацию синтеза [8, 18, 28, 31]. В совместных экспериментах с И.А. Чистопольским было показано, что несинаптическая секреция серотонина не только создает функционально-значимый фон для серотониновых нейронов ReA кластера, управляющих локомоцией, но также может вызвать изменение уровня серотонина в гемолимфе, поскольку секреция наблюдалась и через оболочки ганглия [5]. Последний механизм может обеспечивать влияние серотонина на другие отделы ЦНС и весь организм животного по нейрогормональному типу действия.

На моллюске *Pleurobranchaea californica* была подтверждена роль тонического уровня серотонина в обеспечении выбора ответа клеточным ансамблем, отвечающим за реакцию на тактильное раздражение щупальца [98]. В церебральных ганглиях этого моллюска найден клеточный генератор поворотов головы в ответ на тактильные и другие стимулы и две его конфигурации: симметричная, отвечающая за поворот в сторону раздражителя, и асимметричная, вызывающая поворот в противоположную сторону. В присутствии серотонина генератор работает в симметричной конфигурации. Эти данные подтвердили ключевую роль серотонина в механизме активации ориентировочного поведения под влиянием голода.

Перечисленные работы не исчерпывают весь объем данных по роли сигнальных молекул в обеспечении поведенческого выбора, обусловленного голодом. Однако этот набор данных по представителям далеких в систематическом отношении групп животных уже достаточно убедительно указывает на роль интегративного действия нейротрансмиттеров в механизмах влияния пищевого контекста.

Победитель или побежденный, доминант или субординант. Механизмы влияния социального статуса или исхода противостояния в конфликтах на поведенческое состояние животного (позу тела, последующий выбор ответов на разные стимулы, другие формы поведения) относится к еще одной активно развивающейся теме исследований. Одним из первых открытий, связанных с демонстрацией интегративного (нейрогормонального, как его описали авторы) действия нейротрансмиттеров стала работа 1980 г. на омаре [62]. В ней было показано, что инъекция серотонина и октопамина вызывает принятие противоположных поз: высокой с поднятыми и раскрытыми клешнями и низкой соответственно. Исходно интерпретация сводилась к противоположному действию аминов на состояние мышц, экстензоров и флексоров. Позже обратили внимание на сходство поз, вызванных серотонином и октопамином, с позами доминанта и субординанта, и помимо периферических механизмов действия моноаминов были частично открыты и центральные

[55, 56]. В отличие от Лента и Сахарова, показавших имитацию голодного поведения серотонином у пиявки и улитки и впервые заговоривших именно о возможном интегративном действии нейротрансмиттеров, авторы тогда предложили более осторожный, впрочем до сих пор используемый, вариант интерпретации, используя понятие нейрогормона [55–57].

Позже R. Huber занимался исследованием механизмов принятия решения об эскалации или, наоборот, прекращении агрессии и «сдаче» в процессе установления социального статуса у омаров. Как и на других животных, здесь было показано, что решение о проигрыше принимается контекст-зависимо: тем быстрее, чем больше разница в размерах между дерущимися. При этом инъекция серотонина сопернику меньшего размера приводила к увеличению длительности драк [49, 50]. Авторы предполагают, что серотонин оказывает тормозное влияние именно на принятие решения о проигрыше и убежении. С этим предположением хорошо согласовались ранние результаты об ингибирующем влиянии серотонина на реакции избегания у ракообразных [39, 40].

Серотонин обладает выраженным подавляющим эффектом на избежательное поведение и у насекомых [4, 41]. Мы нашли, что «пугливые» сверчки с фармакологическим дефицитом серотонина достоверно чаще проигрывают в драках [33]. Длительность и интенсивность драк у них также существенно снижена [91]. Эти данные хорошо согласуются с результатами японских исследователей, показавших, что уровень серотонина снижается в мозге субординантов и неагрессивных самцов с удаленными антеннами [65, 66]. Напрашивается предположение, что усиление избежательного поведения субординантных сверчков может опосредоваться снижением уровня серотонина. А в механизме усиления агрессивности доминантных сверчков хорошо доказана роль октопамина [78, 90].

Исследование механизмов действия серотонина на модели социальных отношений у ракообразных активно продолжается. Так, недавняя работа на раках показала, что эффект серотонина, вызывающий активацию флексоров и принятие высокой позы, наблюдается не у всех животных в популяции [25]. Изучение свойств мотонейронов, отвечающих за выпрямление и поднятие животного, выявило различия между доминантами и субординантами в тонической активности этих клеток, в амплитуде вызванных ответов и модулирующем действии серотонина. Серотонин вызывал сильную деполяризацию этих клеток у доминантов и слабую — у субординантов. Только у доминантов под влиянием серотонина наблюдалось усиление возбуждающих постсинаптических потенциалов от сенсорных нейронов на исследуемых мотонейронах [25]. То есть эффект серотонина на принятие позы доминанта сам оказался зависимым от социального опыта животного. Чтобы разрешить этот парадокс, было предложено следующее объяснение. В реальности доминантное животное не постоянно находится в высокой позе, стойка принимает-

ся при появлении соперника. Сенсорный сигнал о появлении соперника с большой вероятностью активирует серотонинергические клетки A1, которые оказывают непосредственное влияние на мотонейроны принятия позы и другие мишени [56]. Это предположение согласуется с данными о кодировке сигнала присутствия второй особи серотонином у саранчи [21]. Модулирующее влияние социального статуса на реакцию нейронов-мишеней на серотонин в такой интерпретации согласуется с поведенческими данными и выглядит внешне непротиворечивым.

Яркие результаты и одновременно значительные трудности для интерпретации принесли эксперименты с изучением изменений в избегательном поведении, вызванных установлением социального ранга у ракообразных. На первый взгляд выявленные клеточные механизмы здесь не соответствовали наблюдаемым (ожидаемым) изменениям в поведении. Поведенческая модель демонстрировала влияние социального статуса, а также внешнего социального контекста на реакцию раков *Procambarus clarkii* на неожиданное прикосновение [88]. Доминанты, как в присутствии субординантов, так и в условиях изоляции, демонстрировали агрессивную и ориентировочную реакцию: принятие высокой стойки («поза доминанта»), поднятие клешней и поворот в сторону раздражителя. Выбор ответа субординантом зависел от наличного социального окружения и недавней социальной истории. В присутствии доминантов всегда наблюдалась реакция ухода, однако в условиях полуизоляции и полной изоляции наблюдалась смесь избегания и ориентировочных поворотов.

Напротив, при изучении гигантских латеральных (LG) нейронов, управляющих наиболее сильной избегательной реакцией рака — латеральным отскоком или *tail flip*, оказалось, что их возбудимость повышена у доминантов и снижена у субординантов. Соответственные различия показаны и в реакции LG-нейронов на стимуляцию тактильных сенсорных нейронов у доминантов и субординантов [54].

Но наиболее интересным открытием стала демонстрация зависимости ответа LG на серотонин от социального статуса [99, 100]. Под влиянием серотонина у доминантов происходило еще большее усиление ответа на сенсорный приток, а у субординантов наблюдался противоположный эффект — подавление ответа на сенсорную стимуляцию. Как и в случае с нейронами, отвечающими за приподнимание и высокую позу, авторы предположили, что одним из механизмов контекст-зависимости эффектов серотонина может быть изменение экспрессии рецепторов или их экспозиции на ключевых нейронах [34, 35]. Устные сообщения исследователей свидетельствуют о том, что в ближайшее время будут известны еще несколько нейрональных звеньев, регуляция которых «социально» серотонин-зависима: «Мы не исключаем, что ответ на серотонин меняется на очень многих мишенях».

Основой механизма действия поведенческого контекста в такой интерпретации становится смена ответа на сигнальное вещество (изменение экспрессии рецепторов). Очевидно, при этом остается вопрос о том, какой фактор запускает предполагаемую смену рецепции? Следует заметить, что наибольшие изменения должны затрагивать субординантных животных, именно у них происходит смена ответов на серотонин по сравнению с изолированными, наивными самцами. У доминантов в целом сохраняется стереотип поведения изолированных животных, наблюдается усиление некоторых реакций, но не смена типа поведения. Достоверное понижение содержания серотонина у субординантов (как по сравнению с изолированными, так и по сравнению с победителями) показано у ракообразных и насекомых [65, 86], что хорошо соответствует различиям поведенческих фенотипов. При этом сам серотонин остается весьма вероятным кандидатом на роль фактора, формирующего доминантный тип поведения у ракообразных, причем, вероятно, с механизмом упреждающего усиления собственных эффектов. С предположением о множественных, преимущественно синергичных, ролях этой сигнальной молекулы в формировании социального статуса ракообразных согласуется наличие разных сайтов и типов секреции, а также способность нейрональных ансамблей дифференцированно реагировать на высокую и низкую концентрацию, на кратковременную и длительную аппликацию, на разную динамику предъявления серотонина [25]. В ближайшее время акцент исследований, вероятно, сместится к изучению роли динамических изменений концентрации серотонина [35]. Данные о значимости динамики предъявления серотонина для выбора ответа нейронами ракообразных [35] согласуются с достижениями в области изучения динамики экстрасинаптической секреции нейротрансмиттеров у позвоночных [82]. Растет число исследователей, указывающих на то, что динамические процессы в экстраклеточнике могут играть большую функциональную роль, чем постоянный (тонический) уровень концентрации сигнальной молекулы.

Различия в эффектах серотонина у доминантов и субординантов на нейронах LG были столь же четкие, сколь и парадоксальные. Хотя выяснение этологического смысла наблюдаемых эффектов не строго обязательно в рамках разбора нейротрансмиттерных механизмов контекст-зависимого поведения (здесь достаточно имеющегося соответствия эффектов социального статуса и серотонина на нейроны LG), некоторые интересные спекуляции все-таки стоит отметить. Ряд попыток предпринимался для того, чтобы объяснить несоответствие между ожидаемым снижением избегательного поведения у доминантов и усилением возбудимости командных нейронов избегательного поведения у них [54, 56]. Наиболее удачными мне представляются идеи о том, что социальный статус может оказывать противоположный эффект на избегательное поведение, вызванное разными факторами. Действительно, доминанту, в

отличие от субординанта, можно не опасаться контакта с соплеменниками, однако от хищника он не застрахован доминантным статусом. Латеральный отскок, за который отвечают нейроны LG, чаще всего реализуется в ответ на надвигающуюся тень, которая не является конспецифическим сигналом, зато может быть универсальным сигналом внешней опасности. Этот аргумент был бы удовлетворительным, если бы возбудимость LG осталась без изменений у доминантов и субординантов. Но почему ответ доминантов усиливается?

Возможным ответом на этот вопрос стали эксперименты на совершенно другой группе животных, низших позвоночных, рыбах. Доминанты здесь отличаются не только поведенческим стереотипом, но и более яркой окраской. Последняя является преимуществом во внутривидовых взаимодействиях, включая репродуктивный успех, однако имеет и негативную сторону — доминанты более заметны для потенциальных хищников. На этой модели получены данные, свидетельствующие о наличии компенсаторной защитной реакции у доминантов, а именно более сильной избежательной реакции на крик чайки [67]. Выявленная в этой работе повышенная возбудимость маутнеровских нейронов у доминантов уже не противоречила, а хорошо согласовывалась с этологическими наблюдениями и прогнозами. На этой модели показано и влияние серотонина на избежательное поведение и возбудимость этих нейронов. Эффект противоположен наблюдаемому на ракообразных: повышение синтеза серотонина подавляет избежательную реакцию доминантов в поведенческих экспериментах и снижает возбудимость маутнеровских нейронов, а антагонист серотониновых 2A-рецепторов кетанзерин вызывает противоположные эффекты. В ближайшее время можно ожидать получения данных о возможном различии в экспрессии серотониновых рецепторов маутнеровскими клетками у доминантных и субординантных особей. Будет исследован и сопоставлен транскриптом этих нейронов, взятых от доминантов и субординантов.

Возвращаясь к обсуждаемым парадоксальным эффектам доминантного статуса на избежательные нейроны у ракообразных, можно предположить наличие сходного адаптивного изменения. Доминанты всегда более заметны, такими их делает поведенческий стереотип, даже если морфологически они мало отличны от субординантов. Они экспонированы, больше времени проводят на открытом пространстве, более активны и т. д. Вполне вероятно, что усиление избежательной реакции на потенциальных хищников, найденное у доминантов столь далеких в эволюционном отношении животных, как рыбы и раки, может оказаться адаптацией, свойственной очень многим видам.

Исследования на рыбах (преимущественно циклидах) механизмов поведения, управляемого социальным контекстом, оказались чрезвычайно успешными в демонстрации «связи между генами и поведением». На протяжении послед-

них 30 лет эта тема казалась одной из наиболее перспективных и обещающих. Однако столь же разочаровывающими оказались результаты большинства исследований, в которых не удавалось найти четких причинно-следственных отношений, а главное понять, почему изменения в экспрессии определенного гена коррелируют с теми или иными изменениями в поведении. Достижения группы Н. Hofmann оказались в значительной степени связаны с отказом рассматривать напрямую связь генов и поведения. «Гены не генерируют поведение, поведение генерируют нейрональные сети (ансамбли)». Гены влияют на нейроны, но и нейроны (поведение) влияют на экспрессию генов. При этом, если мы рассмотрим, что происходит с генами, участвующими в межклеточной сигнализации, мы окажемся ближе всего к возможному пониманию существующих взаимовлияний. Эти связи хорошо продемонстрированы в основных работах группы [68, 77, 95]. 30 мин социальных взаимодействий вызывают ответ 10% генома. Изменение статуса одной особи в стае приводит к изменению экспрессии генов нейрогормонов у всех членов стаи. И наоборот, изменение экспрессии генов сигнальных молекул влияет на социальное поведение, статус и т. д. Например, изменение экспрессии простагландина у самки оказывает влияние на выбор партнера для спаривания: чем выше экспрессия, тем предпочтительнее крупный партнер. Характерен интерес группы к генам сигнальных факторов и их рецепторов самой разной природы — гормонам, нейротрофическим факторам, нейропептидам и классическим нейротрансмиттерам. Успех здесь закономерен, если сигнальные молекулы обладают интегративным эффектом, т. е. координированно влияют на клеточные мишени, отвечающие за генерацию поведения.

Сходный с описанным на ракообразных контекст-зависимым эффектом серотонина, эффект сигнальной молекулы, способствующий «самораскручиванию доминантного статуса», показан у насекомых для октопамина [78] и на модели агрессивных межсамцовых отношений у рыб *Oreochromis mossambicus* [69]. Последняя работа опубликована под ярким названием «Почему победители продолжают побеждать?». У инъектированных антагонистом андрогена самцов-победителей вдвое снизилась вероятность выиграть следующую драку, однако у проигравших самцов андрогенизация не повысила вероятность победы. Полученные результаты показывают, что один только уровень андрогена недостаточен для формирования типа победителя, очевидно, участвуют и другие факторы, среди которых предполагается, как и в случае с социальным поведением раков, возможное изменение рецепции к сигнальной молекуле. Авторы предполагают, что в норме андроген принимает участие в усилении поведенческих характеристик победителей. И этот механизм играет большую роль в диверсификации социальных рангов.

Выраженным контекст-зависимым эффектом на моделях социального поведения рыб обладают и другие сигнальные молекулы. Примечательно, что

они относятся к категориям сигнальных веществ, ранее считавшихся физиологически принципиально разными: классическим «синаптическим» нейротрансмиттерам и столь же классическим гормонам. К числу последних, помимо уже описанного андрогена, относится также аргинин-вазотонин [68, 72], играющий большую роль в формировании поведения у всех позвоночных, а также соматостатин [95]. Соматостатин предположительно может обеспечивать «энергоемкие» процессы у доминантных самцов рыб, такие как соматический рост и агрессивное поведение. На этой поведенческой модели помимо фармакологических эффектов выявлена также корреляция уровня экспрессии рецепторов к соматостатину с социальным и агрессивным поведением [95].

Интегративным и контекст-зависимым эффектом на поведение слабоэлектрических рыб *Brachyhypopomus gauderio* обладает классический синаптический нейротрансмиттер глутамат [75]. Электрические сигналы, которые используют в коммуникации слабоэлектрические рыбы, находятся под контролем пейсмекерного ядра, которое определяет частоту разрядов, возможность их группирования в пачечный ритм и своеобразные модуляции ритма. Последние используются самцами в брачном поведении для привлечения самки. Инъекция глутамата в пейсмекерное ядро вызывала активацию характерного ритма и его модуляций только у самцов и только в сезон размножения. У неразмножающихся самцов и у самок в период размножения глутамат не вызывал такого эффекта, оказывая либо в целом активирующее, либо угнетающее действие на активность пейсмекерного ядра в зависимости от области инъекции. Эффекты глутамата у размножающихся самок и неразмножающихся самцов были сходны, но принципиально отличались от эффектов у самцов в сезон размножения. Активность пейсмекерного ядра зависит и от социального статуса самцов.

«Трудившийся — отдыхавший». Изменение поведенческих ответов животного после полета, энергоемкой моторной активности, было показано на модельном нейроэтологическом объекте, сверчке *Gryllus bimaculatus*. Началом серии работ по изучению «феномена полета» стала статья, опубликованная в 2000 г. в «Nature» [47]. В ней было показано, что у проигравших самцов, которые в норме избегают доминантов в течение многих часов после проигрыша, полет вызывает немедленное высвобождение агрессии, провоцирует драки с победителем, более чем в 70 % пар приводящие к смене ранга. Затем мы нашли, что и у наивных самцов, доминантов и самок полет существенно смещает выбор поведения в сторону усиления агрессии, кроме того, усиливает половое поведение [9, 10, 32, 90]. Все описанные эффекты полета и у самцов, и у самок оказались сходны с проявлениями доминантности.

Основной предпосылкой для изучения возможной роли октопамина в механизме действия полета на поведение сверчков стала работа, в которой

исследовали содержание нейроактивных молекул в гемолимфе *G. bimaculatus* при семи разных поведенческих состояниях, включая полет [19]. Полет вызывал выраженное изменение состава гемолимфы, наиболее сильный эффект наблюдался в отношении концентрации октопамина, возмужавшей многократно после полета. Действительно, совместно с немецкими коллегами мы нашли, что агонист октопаминовых рецепторов, проникающий через гематоэнцефалический барьер, имитирует действие полета на поведенческий выбор у субординантов; а эффект полета на агрессию снижается или снимается полностью при либо подавлении синтеза октопамина, либо блокировании октопаминовых рецепторов [90]. Эти результаты однозначно указывали на роль октопамина в механизме влияния полета на агрессию субординантов, к тому же они стали первым указанием на связь агрессии с уровнем моноаминов у насекомых. Позже роль октопамина в регуляции агрессивного поведения насекомых была подтверждена на других объектах, например муравьях, дрозофиле.

Примечательно, что параллельно с этими исследованиями повышался интерес к эффектам моторной нагрузки на поведение млекопитающих. Известны антидепрессивные эффекты повышенной моторной нагрузки у человека и опосредованность этих эффектов серотином [81]. Помимо центральных механизмов существует и метаболический путь, обеспечивающий повышение первичного предшественника серотонина триптофана при физических упражнениях: триптофан высвобождается из альбумина при адренергически вызванном липолизе свободных жирных кислот [92]. Данные, полученные на мышах, указывают на непосредственное влияние моторной нагрузки и легкого стресса на экстраклеточное содержание серотонина в мозге за счет ингибирования механизмов обратного захвата [22]. То есть моторная нагрузка по механизму действия оказалась сходна с действием многих фармакологических антидепрессантов.

Наши данные, полученные на моллюске, представляющем еще одну крупную таксономическую группу (*Lophotrochozoa*), свидетельствуют о том, что эффект полета у насекомых и психотерапевтические эффекты физических упражнений у млекопитающих могли развиваться в эволюции на основе общего, достаточно консервативного феномена влияния моторной нагрузки на поведение, в механизме которого большую роль играет изменение экстраклеточного содержания нейротрансмиттеров. Мы показали, что интенсивная наземная локомоция изменяет поведенческое состояние прудовиков, активируя скорость водной локомоции, подавляя защитные реакции и усиливая ориентировочное поведение [5]. Этот спектр эффектов был сходен с изменениями, наблюдаемыми при повышении синтеза серотонина у моллюсков [6, 7, 12, 17]. Как и в случае с голодом, моторная нагрузка активировала синтез серотонина [52], повышала электрическую активность серотони-

новых локомоторных нейронов и усиливала экстрасинаптическую секрецию серотонина [5].

Внешний контекст. В отличие от контекста внутреннего (часто называемого функциональным или поведенческим состоянием, мотивацией), внешний контекст сложнее для изучения нейробиологических механизмов в силу более высокой динамики происходящих изменений. Неудивительно, что большинство исследований выявляет, главным образом, коррелирующие быстрые изменения: в нейрональной активности (в сенсорных и центральных нейронах, реже в нейронах, не связанных с данной сенсорной модальностью), в химической среде мозга при помощи микродиализа и в последнее время — с использованием вольтамперометрии. Однако причинно-следственный характер, как правило, установить не удастся.

Исключительно удачной на этом фоне стала работа английских исследователей, в которой удалось доказать необходимость и достаточность повышения уровня всего одной сигнальной молекулы в определенной области нервной системы для имитации действия внешнего контекста [21]. Речь идет о хорошо известном феномене смены одиночной стадии существования на стайную у саранчи. Животные, находящиеся в разных стадиях, отличаются не только поведением, но и размером, цветом, метаболизмом. Запускается весь этот колоссальный каскад изменений контекст-зависимым изменением поведенческого ответа. Если у одиночной формы саранчи типичным ответом на столкновение с другой особью своего вида является пассивное избегание, то при объединении в стаю ответ меняется на противоположный — притяжение к собрату, следование за ним. Чем запускается такое изменение ответа? Тем, что в течение определенного времени частота столкновений с соплеменниками оказывается достаточно высокой (достаточно двух часов ссаживания на ограниченную территорию). Более ранняя работа той же группы осуществила дискретную оценку содержания ключевых нейроактивных факторов (ацетилхолина, глутамата, ГАМК, серотонина, дофамина, октопамина, тирамина) в мозге, оптических долях и в грудных ганглиях у сформированных и у переходных форм саранчи [79]. Достоверные изменения нейрохимического коктейля наблюдались во всех исследованных областях и отражали поведенческие и физиологические изменения. Выделяющиеся из общей картины пики серотонина в грудных ганглиях, наблюдающиеся у переходных форм, привлекли к более детальному изучению роли именно этого моноамина в формировании стайного поведения.

Anstey et al. [21] нашли способ количественной оценки стайности поведения. Они показали, что стайное поведение формируется постепенно, при этом оценка ответа на соплеменников по шкале «избегание — нейтральность — притяжение разной степени выраженности» (оценивалось по време-

ни и близости нахождения возле другой особи) является надежной оценкой степени стайности поведения. На первом этапе работы была выявлена корреляция степени стайности поведения с уровнем серотонина в грудных ганглиях. Сенсорные сигналы разной модальности (визуальный, тактильный, ольфакторный) о присутствии собратьев приходят в грудные ганглии саранчи по разным путям: от глаз и антенн через мозг, от задних ног по вентральной цепочке. В работе показано, что независимо от модальности и области тела, от которой эти сигналы приходят, они вызывают повышение серотонина в грудных ганглиях. Антагонисты серотониновых рецепторов блокируют действие сигналов о присутствии других особей своего вида (внешнего контекста) на феномен смены поведенческого ответа и формирование стайной стадии. Сам серотонин, наоборот, способен изменить выбор ответа одиночной саранчи с пассивного избегания на следование, а метаболический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан существенно усиливает и ускоряет принятие поведенческого стереотипа стайности. Таким образом, на этой модели роль серотонина в контекст-зависимом изменении поведенческого ответа, лежащего в основе последующих морфометаболических изменений, была доказана по всем критериям необходимости и достаточности. Она стала сенсацией в биологии и еще по ряду причин. Ключевым местом нервной системы, с которым связана смена поведенческого ответа, оказался не мозг, а грудные ганглии. Привычное представление о строго сетевом механизме передачи сенсорных сигналов оказалось под сомнением: введенный тотально серотонин обладал функционально-значимым эффектом и имитировал действие сенсорных сигналов (внешнего контекста). Из работы с достаточной очевидностью следовало, что изменение ответа на сигнальное вещество в зависимости от концентрации или длительности действия вещества является механизмом изменения поведенческого ответа в данной модели. Действительно, сигнал о присутствии соплеменников как у одиночной, так и у формирующейся стайной саранчи в грудных ганглиях кодируется серотонином, однако ответ на этот сигнал постепенно становится противоположным по мере формирования стайной стадии. Сходное изменение ответа при этом можно вызвать повышением уровня серотонина. Очевидно, что здесь мы сталкиваемся с механизмом, чрезвычайно напоминающим феноменологию, описанную для формирования социального статуса у раков и рыб: наличие механизмов влияния нейротрансмиттеров на собственные рецепторные системы и последующей самораскрутки или положительной обратной связи, ускоряющей и усиливающей разделение на разные поведенческие стереотипы.

Существенный вывод о ненужности поддержания высокого уровня серотонина для сохранения стайного стереотипа поведения уже у сформированной стайной формы саранчи был сделан в последней работе английской группы. Сопоставление уровня серотонина у изолированных и стайных жи-

вотных, содержащихся в неизменных условиях на протяжении нескольких поколений, показало, что серотонин не только перестает повышаться у хорошо сформированной стайной стадии, но даже оказывается ниже, чем у изолированных животных [71]. При этом морфологические различия продолжают нарастать, например значительно увеличивается размер мозга у стайных насекомых [71].

Внешний контекст, а именно наличие особей своего вида, оказывает выраженное влияние на выбор самцом характера пения у зебровой амадины [83]. Направленная и ненаправленная песнь амадины различаются по акустическим характеристикам, соответствующему характеру нейрональной активности и экспрессии ранних генов в акустическом ядре стриатума (*Area X*). Любопытно, что при этом ни визуальные, ни акустические сенсорные ограничения не накладывают строгого запрета на продукцию направленного пения [42]. Авторы справедливо обсуждают роль «общего» или внутреннего чувства присутствия партнера. Эти данные подтверждают правильность взглядов Конрада Лоренца и других этологов об эндогенном происхождении поведения, способного при высокой мотивации высвобождаться независимо от сенсорных сигналов. Очевидно, понимание роли сильной и слабой мотивации в выборе песни привело к проверке идеи о роли дофамина в этом выборе. Предполагалась возможная аналогия с влиянием тонического «мотивирующего» дофамина, поставляемого нейронами вентральной тегментальной области в стриатум у млекопитающих. Действительно, эксперименты с микродиализом в *Area X in vivo* показали существенное повышение содержания экстраклеточного дофамина во время пения и еще большее повышение, характеризующее направленное пение. Экстраклеточный дофамин предположительно выделялся везикулярным путем в ответ на деполяризацию. Ингибиторы обратного захвата снимали различия в содержании дофамина при направленном и ненаправленном пении [83]. Эти корреляционные различия обрели причинно-следственный характер в недавней работе [58]. Было показано, что именно дофамин в *Area X* определяет выбор песни.

Свидетельство того, что внешний контекст плотности популяции и даже ее функционального состояния отражается на химическом составе нервной системы индивидуума, получено на моллюсках. Правда здесь речь идет не о поведении, а о развитии. Было показано, что скорость развития зародышей в кладке исследованных водных гастропод зависит от плотности взрослых особей и от их функционального состояния — степени сытости [96]. Плотная и голодная популяция взрослых вызывала торможение развития зародышей на ранних стадиях и, наоборот, приводила к ускорению развития на самых поздних стадиях, ускоряя вылупление [97]. Аналогичным образом влиял серотонин на скорость развития зародышей на ранних и поздних стадиях, а его антагонисты блокировали действие внешнего контекста. Роль серотонино-

вых нейронов апикального органа исследуется в настоящее время на этой модели.

Еще одна модель выбора поведения в зависимости от внешнего контекста тесно связана с проблемой определения пола партнера. У большинства видов выбор между агрессией и ухаживанием у самцов определяется полом другой особи. Те или иные нарушения в способности к правильному распознаванию ведут к ошибочному выбору поведения: гомосексуальному ухаживанию или к гетеросексуальной агрессии. До недавнего времени считалось, что сенсорные сигналы, характеризующие самца и самку, перераспределяются в мозге на морфологически различные направления, что и приводит к адекватному выбору последующего поведения. О том, что сигналы от самца и от самки на определенном этапе обработки в мозге могут кодироваться разной химией, свидетельствуют относительно недавние работы. Генетические манипуляции с октопаминергическими нейронами дрозофилы привели к появлению необычного для этих насекомых феномена гомосексуального ухаживания у самцов [26, 27]. Дальнейшее изучение этого феномена привело к пониманию того, что ключевую роль сыграло нарушение статуса определенной группы октопаминергических нейронов, имеющих обширную распределенную сеть отростков в подглоточных ганглиях. Эта область нервной системы насекомых не связана с ольфакторным распознаванием, однако играет ключевую роль в анализе контактной химической информации. Поскольку на других видах насекомых была показана роль именно кутикулярных феромонов в распознавании пола, этот факт представляется вполне адекватным. В настоящий момент обсуждаются два вероятных механизма действия октопаминергических нейронов на выбор поведения: модуляция сенсорной информации, связанной с определением пола, или их участие в химической системе последующих нейрональных каскадов, отвечающих за адекватный ответ на сенсорную информацию. Эти работы являются еще одним примером удачного молекулярно-генетического эксперимента, направленного на поиск роли генов в механизмах поведенческого выбора. Эта удача в значительной степени связана с прицельным обращением к химически и морфологически изолированной группе нейронов.

О том, что разные сенсорные сигналы кодируются разной химией уже на «входе», свидетельствует давняя работа с пересаживанием антенн у бабочек, опубликованная в 1986 г. в «Nature» [85]. Исследователям удалось пересадить и добиться приживания антенн самцов на самках и наоборот. Сенсацией стало не только изменение ориентации полета (на феромоны особей своего пола), но и постепенно развивающаяся маскулинизация у самок и феминизация у самцов [53, 85]. Перспективным выглядит развитие этой работы в плане изучения возможных химических механизмов, лежащих в основе перестройки поведения и метаболизма, вызванных изменением сенсорных органов.

Приведенные литературные данные указывают на то, что в механизме влияния внешнего контекста на выбор поведения также большую роль играет химическая сигнализация. Представление о том, что разная сенсорная информация формирует разный нейромодуляторный коктейль, который в свою очередь оказывает решающее влияние на выбор поведения, становится всё более популярным на сегодняшний день.

Итак, хотя интерес к химическим механизмам контекст-зависимого выбора поведения отчетливо сформировался относительно недавно (большинство работ датируется последним десятилетием), уже можно говорить о существенном прогрессе в этой области. Изменение интенсивности синтеза определенных молекул, управляющих поведением, и изменение ответа к ним можно рассматривать как наиболее вероятный механизм изменения поведения в результате влияния определенного контекста. С этим предположением хорошо согласуются и многочисленные данные по онтогенезу нервной системы, демонстрирующие корреляцию изменения поведенческих ответов и степени развития определенных нейротрансмиттерных систем (см., например, [1]). Нейроэтологический и сравнительно-физиологический подход позволил выявить некоторые сходные (возможно, универсальные) черты, лежащие в основе формирования устойчивого выбора в условиях одного контекста. К таким закономерностям можно отнести наличие механизмов самораскрутки, работающих при формировании устойчивого поведенческого состояния. Эти механизмы показаны у столь далеких животных, как позвоночные (рыбы) и беспозвоночные (ракообразные, насекомые).

Исторически любопытна непрямая преемственность исследований «нейрохимической модуляции» 1980-х гг. и последнего десятилетия. В 1980-х гг. действие трансмисмиттеров на поведение изучалось вопреки существующим представлениям о нервной системе, и трактовки результатов натягивались на существующий теоретический каркас с помощью введения новых терминов, таких как нейромодуляторы, нейрогормоны, метамодуляторы. В те же годы большие надежды возлагались именно на будущие методические возможности, которые бы позволили найти нейрон и ген, отвечающие за определенное поведение. Методы появились, а надежды, с ними связанные, не оправдались. Ни нейрон, ни ген, необходимо и достаточно управляющий каким-либо поведением, найдены не были, от «вынужденного» изучения роли экстраклеточных сигнальных молекул в конце 80-х гг. произошел осознанный возврат к этой теме, обогащенный новыми техническими возможностями, и принес плоды.

В пользу химической гипотезы механизмов поведенческого выбора свидетельствуют некоторые фундаментальные изменения в нейробиологических представлениях, наблюдающиеся в последние годы. К их числу от-

носится ослабление представлений об иерархичной организации нервной системы. Эта тенденция вызвана как многочисленными свидетельствами непосредственного взаимодействия «периферий», так и безуспешными попытками идентифицировать с помощью оптических методов «нейроны, принимающие решение». В последние годы сразу несколько исследователей высказали сходные идеи о «коллективной природе» поведенческого выбора (Kristan W. 2010; Gillete R. 2010; Harris-Warrick 2010, устные сообщения). В том же 2010 г. Д. А. Сахаров предложил гипотезу, согласно которой выбор моторной программы ансамблем нейронов определяется химическим составом его экстраклеточной среды, которая, в частности, складывается благодаря активности локальных и входных нейронов. Уже существуют данные, демонстрирующие наличие «физической» основы для такого коллективного химического общения нейронов. На сегодняшний день установлено, что межклеточное пространство занимает 20–30 % объема мозга в зависимости от области нервной системы [94]. В последнее десятилетие обнаружены несинаптические рецепторы ко всем известным нейротрансмиттерам, показана утечка нейротрансмиттеров из синаптических щелей, несинаптическая секреция нейротрансмиттеров. Наконец, немалую роль в усилении привлекательности «химического подхода» играет и осознание существующей филогенетической основы для химической самоорганизации нейронов. Демонстрация роли нейрональных сигнальных молекул в организации социального поведения бактерий, одноклеточных и ненейрональных клеточных культур свидетельствует о выработке простейших механизмов химической клеточной координации и самоорганизации уже на донервных стадиях [2, 3].

Подводя итог литературным данным, можно заключить, что на сегодняшний день существуют весомые основания для того, чтобы считать, что контекст на клеточном уровне отражается в изменении химической экстраклеточной среды, а интегративное действие нейроактивных веществ обеспечивает адекватный ответ нейронального ансамбля. О базовом характере этого механизма свидетельствуют данные, полученные на объектах, далеких друг от друга в систематическом отношении, относящихся и к первичноротым животным (типы моллюски, членистоногие, круглые черви, кольчатые черви), и ко вторичноротым (тип хордовые; классы рыбы, птицы, млекопитающие).

Резюме. Известно, что выбор поведения зависит от контекста, т. е. от разнообразных внутренних и внешних факторов: предыдущего опыта, поведенческого состояния, наличия пищи и других. Как транслируется на клеточный уровень вся совокупность факторов, определяющих выбор поведения? В обзоре приведены данные нейроэтологии, которые свидетельствуют о том, что

на клеточном уровне контекст выражается составом нейроактивных молекул в экстраклеточной среде, которая управляет функционированием соответствующих нейрональных ансамблей.

Литература

- [1] Балабан П. М., Захаров И. С. Обучение и развитие: общая основа двух явлений. М.: Наука, 1992.
- [2] Бродский В. Я. Прямые межклеточные взаимодействия и «социальное» поведение клеток млекопитающих, протистов и бактерий. Возможные причины многоклеточности // Онтогенез. 2009. Т. 40. С. 97–111.
- [3] Бузников Г. А. Донервные трансммитеры как регуляторы эмбриогенеза. Современное состояние проблемы // Онтогенез. 2007. Т. 38. № 4. С. 262–270.
- [4] Дьяконова В. Е. Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 3. С. 3–20.
- [5] Дьяконова В. Е. Контекст-зависимый выбор поведения: нейротрансмиттерные механизмы: Дис. ... докт. биол. наук. М.: ИБР РАН, 2011.
- [6] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. С. 316–322.
- [7] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. С. 526–531.
- [8] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Изолированный серотониновый нейрон: уровень синтеза нейротрансмиттера влияет на импульсацию // ДАН. 2001. Т. 376. № 2. С. 267–270.
- [9] Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л. Усиление полового поведения и агрессивности у сверчков после полета // ДАН. 2003. Т. 390. № 5. С. 709–712.
- [10] Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л. Влияние ингибитора NO-синтазы на агрессивное и половое поведение сверчка // Рос. физиол. журн. 2005. Т. 91. № 6. С. 616–624.
- [11] Максимова О. А., Балабан П. М. Нейронные механизмы пластичности поведения. М.: Наука, 1983.
- [12] Павлова Г. А. Влияние серотонина на локомоцию пресноводного моллюска *Lymnaea stagnalis* // Журн. эвол. биохим. физиол. 1997. Т. 33. № 6. С. 599–606.
- [13] Сахаров Д. А., Каботянский Е. А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофаминам и серотонином // Журн. общ. биол. 1986. Т. 47. С. 234–245.
- [14] Сахаров Д. А. Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa* // Журн. общ. биол. 1990. Т. 51. С. 437–449.
- [15] Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биохим. физиол. 1990. Т. 26. № 5. С. 733–741.
- [16] Сахаров Д. А. Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей // Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. С. 7–28.
- [17] Цыганов В. В., Сахаров Д. А. Серотонин-зависимое переподчинение респираторного ритма центральному генератору локомоции у легочного моллюска *Lymnaea* // ДАН. 2002. Т. 382. № 4. С. 554–556.

- [18] Чистопольский И. А., Сахаров Д. А. Активация серотонинергических нейронов метаболическим предшественником серотонина: эффект ингибитора триптофандекарбоксилазы // ДАН. 2000. Т. 372. С. 129–131.
- [19] Adamo S. A., Linn C. E., Hoy R. R. The role of neurohormonal octopamine during «fight or flight» behaviour in the field cricket *Gryllus bimaculatus* // J. Exp. Biol. 1995. Vol. 198. P. 1691–1700.
- [20] Alania M., Dyakonova V., Sakharov D. A. Hyperpolarization by glucose of feeding related neurons in snail // Acta Biol. Hung. 2004. Vol. 55. P. 195–200.
- [21] Anstey M. L., Rogers S. M., Ott S. R., Burrows M., Simpson S. J. Serotonin mediates behavioral gregarization underlying swarm formation in desert locusts // Science. 2009. Vol. 323. No. 5914. P. 627–630.
- [22] Baganz N., Horton R., Martin K., Holmes A., Daws L. C. Repeated Swim Impairs Serotonin Clearance via a Corticosterone-Sensitive Mechanism: Organic Cation Transporter 3, the Smoking Gun // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. P. 15185–15195.
- [23] Ben Arous J., Laffont S., Chatenay D. Molecular and sensory basis of a food related two-state behavior in *C. elegans* // PLoS One. 2009. Vol. 4. No. 10.
- [24] Briggman K. L., Kristan W. B. Jr. Imaging dedicated and multifunctional neural circuits generating distinct behaviors // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. No. 42. P. 10925–10933.
- [25] Cattaert D., Delbecq J. P., Edwards D. H., Issa F. A. Social interactions determine postural network sensitivity to 5-HT // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. No. 16. P. 5603–5616.
- [26] Certel S. J., Leung A., Lin C. Y., Perez P., Chiang A. S., Kravitz E. A. Octopamine neuromodulatory effects on a social behavior decision-making network in *Drosophila* males // PLoS One. 2010. Vol. 5. No. 10.
- [27] Certel S. J., Savella M. G., Schlegel D. C., Kravitz E. A. Modulation of *Drosophila* male behavioral choice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. No. 11. P. 4706–4711.
- [28] Chistopolsky I. A., Sakharov D. A. Non-synaptic integration of neuron somata in the snail CNS // Neurosci. Behav. Physiol. 2003. Vol. 33. P. 295–300.
- [29] Davis W. J., Mpitsos G. J., Siegler M. V. S., Pinneo J. M., Davis K. B. Neuronal substrates of behavioral hierarchies and associative learning in *Pleurobranchaea* // Amer. Zool. 1974. Vol. 14. P. 1037–1050.
- [30] Dominey P. F., Boussaoud D. Encoding behavioral context in recurrent networks of the fronto-striatal system: a simulation study // Brain Res. Cogn. Brain. Res. 1997. Vol. 6. P. 53–65.
- [31] Dyakonova V. E., Chistopolsky I. A., Dyakonova T. L., Vorontsov D. D., Sakharov D. A. Direct and decarboxylation-dependent effects of neurotransmitter precursors on firing of isolated monoaminergic neurons // J. Comp. Physiol. A. 2009. Vol. 195. No. 6. P. 515–527.
- [32] Dyakonova V. E., Krushinsky A. L. Previous motor experience enhances courtship behavior in male cricket *Gryllus bimaculatus* // J. Insect Behavior. 2008. Vol. 21. P. 172–180.
- [33] Dyakonova V. E., Sakharov D. A., Schuermann F.-W. Effects of serotonergic and opiodergic drugs on escape behavior and social status of male crickets // Naturwissenschaften. 1999. Vol. 86. S. 435–437.
- [34] Edwards D. H., Kravitz E. A. Serotonin, social status and aggression // Curr. Opin. Neurobiol. 1997. Vol. 6. P. 812–829. Review.
- [35] Edwards D. H., Yeh S. R., Musolf B. E., Antonsen B. L., Krasne F. B. Metamodulation of the crayfish escape circuit // Brain Behav. Evol. 2002. Vol. 60. No. 6. P. 360–669.
- [36] Friesen W. O., Kristan W. B. Leech locomotion: swimming, crawling, and decisions // Curr. Opin. Neurobiol. 2007. Vol. 17. No. 6. P. 704–711. Review.

- [37] *Gaudry Q., Kristan W. B. Jr.* Behavioral choice by presynaptic inhibition of tactile sensory terminals // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. No. 11. P. 1450–1457.
- [38] *Gaudry Q., Ruiz N., Huang T., Kristan W. B. 3rd, Kristan W. B. Jr.* Behavioral choice across leech species: chacun à son gout // *J. Exp. Biol.* 2010. Vol. 213. P. 1356–1365.
- [39] *Glanzman D. L., Krasne F. B.* Serotonin and octopamine have opposite modulatory effects on the crayfish's lateral giant escape reaction // *J. Neurosci.* 1983. Vol. 11. P. 2263–2269.
- [40] *Glanzman D. L., Krasne F. B.* 5,7-Dihydroxytryptamine lesions of crayfish serotonin-containing neurons: effect on the lateral giant escape reaction // *J. Neurosci.* 1986. Vol. 6. P. 1560–1569.
- [41] *Goldstein R. S., Camhi J. M.* Different effects of the biogenic amines dopamine, serotonin and octopamine on the thoracic and abdominal portions of the escape circuit in the cockroach // *J. Comp. Physiol. A.* 1991. Vol. 168. P. 103–112.
- [42] *Hara E., Kubikova L., Hessler N. A., Jarvis E. D.* Assessing visual requirements for social context-dependent activation of the songbird song system // *Proc. Biol. Sci.* 2009. Vol. 276. No. 1655. P. 279–289.
- [43] *Hasselmo M. E., Eichenbaum H.* Hippocampal mechanisms for the context-dependent retrieval of episodes // *Neural. Netw.* 2005. Vol. 9. P. 1172–1190.
- [44] *Hatcher N. G., Zhang X., Stuart J. N., Moroz L. L., Sweedler J. V., Gillette R.* HT and 5-HT-SO₄, but not tryptophan or 5-HIAA levels in single feeding neurons track animal hunger state // *J. Neurochem.* 2008. Vol. 104. No. 5. P. 1358–1363.
- [45] *Herberholz J., McCurdy C., Edwards D. H.* Direct benefits of social dominance in juvenile crayfish // *Biol. Bull.* 2007. Vol. 213. No. 1. P. 21–27.
- [46] *Hernádi L., Hiripi L., Dyakonova V., Győri J., Vehovszky Á.* The effect of food intake on the central monoaminergic system in the snail, *Lymnaea stagnalis* // *Acta Biol. Hung.* 2004. Vol. 55. No. 1–4. P. 185–194.
- [47] *Hofmann H. A., Stevenson P. A.* Flight restores fight in crickets // *Nature.* 2000. Vol. 403. P. 613.
- [48] *Horvitz H. R., Chalfie M., Trent C., Sulston J. E., Evans P. D.* Serotonin and octopamine in the nematode *Caenorhabditis elegans* // *Science.* 1982. Vol. 216. P. 1012–1014.
- [49] *Huber R., Orzeszyna M., Pokorný N., Kravitz E. A.* Biogenic amines and aggression: experimental approaches in crustaceans // *Brain. Behav. Evol.* 1997. Vol. 50. Suppl. 1. P. 60–68. Review.
- [50] *Huber R., Smith K., Delago A., Isaksson K., Kravitz E. A.* Serotonin and aggressive motivation in crustaceans: altering the decision to retreat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. No. 11. P. 5939–5942.
- [51] *Humphries M. D., Gurney K., Prescott T. J.* Is there a brainstem substrate for action selection? // *Philos. Trans. R. Soc. B.* 2007. Vol. 362. P. 1627–1639.
- [52] *Kabotyanski E. A., Winlow W., Sakharov D. A., Bauce L., Lukowiak K.* 5-Hydroxytryptophan elicits sustained CPG activity for rhythmic shell movements in *Lymnaea stagnalis* // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1992. Vol. 18. P. 531.
- [53] *Kalberer N. M., Reisenman C. E., Hildebrand J. G.* Male moths bearing transplanted female antennae express characteristically female behaviour and central neural activity // *J. Exp. Biol.* 2010. Vol. 213. P. 1272–1280.
- [54] *Krasne F. B., Shamsian A., Kulkarni R.* Altered excitability of the crayfish lateral giant escape reflex during agonistic encounters // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. No. 2. P. 709–716.
- [55] *Kravitz E. A.* Hormonal control of behavior: amines and the biasing of behavioral output in lobsters // *Science.* 1988. Vol. 241. No. 4874. P. 1775–1781. Review.

- [56] *Kravitz E. A.* Serotonin and aggression: insights gained from a lobster model system and speculations on the role of amine neurons in a complex behavior // *J. Comp. Physiol. A*. 2000. Vol. 186. No. 3. P. 221–238. Review.
- [57] *Kravitz E. A., Glusman S., Harris-Warrick R. M., Livingstone M. S., Schwarz T., Goy M. F.* Amines and a peptide as neurohormones in lobsters: actions on neuromuscular preparations and preliminary behavioural studies // *J. Exp. Biol.* 1980. Vol. 89. P. 159–175.
- [58] *Leblois A., Wendel B. J., Perkel D. J.* Striatal dopamine modulates basal ganglia output and regulates social context-dependent behavioral variability through D1 receptors // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. No. 16. P. 5730–5743.
- [59] *Lent C. M., Dickinson M. H.* The neurobiology of feeding in leeches // *Sci. Am.* 1988. Vol. 258. No. 6. P. 98–103. Review.
- [60] *Liden W. H., Herberholz J.* Behavioral and neural responses of juvenile crayfish to moving shadows // *J. Exp. Biol.* 2008. Vol. 211. P. 1355–1361.
- [61] *Liden W. H., Phillips M. L., Herberholz J.* Neural control of behavioural choice in juvenile crayfish // *J. Proc. Biol. Sci.* 2010. Vol. 277. No. 1699. P. 3493–3500.
- [62] *Livingstone M. S., Harris-Warrick R. M., Kravitz E. A.* Serotonin and octopamine produce opposite postures in lobsters // *Science*. 1980. Vol. 208. No. 443. P. 76–79.
- [63] *Luedtke S., O'Connor V., Holden-Dye L., Walker R. J.* The regulation of feeding and metabolism in response to food deprivation in *Caenorhabditis elegans* // *Invert. Neurosci.* 2010. Vol. 10. No. 2. P. 63–76.
- [64] *Mesce K. A.* Metamodulation of the biogenic amines: second-order modulation by steroid hormones and amine cocktails // *Brain. Behav. Evol.* 2002. Vol. 60. No. 6. P. 339–349.
- [65] *Murakami S., Itoh M. T.* Effects of aggression and wing removal on brain serotonin levels in male crickets, *Gryllus bimaculatus* // *J. Insect. Physiol.* 2001. Vol. 47. No. 11. P. 1309–1312.
- [66] *Murakami S., Itoh M. T.* Removal of both antennae influences the courtship and aggressive behaviors in male crickets // *J. Neurobiol.* 2003. Vol. 57. No. 1. P. 110–118.
- [67] *Neumeister H., Whitaker K. W., Hofmann H. A., Preuss T.* Social and ecological regulation of a decision-making circuit // *J. Neurophysiol.* 2010. Vol. 104. No. 6. P. 3180–3188.
- [68] *Oldfield R. G., Hofmann H. A.* Neuropeptide regulation of social behavior in a monogamous cichlid fish // *Physiol. Behav.* 2011. Vol. 102. No. 3–4. P. 296–303.
- [69] *Oliveira R. F., Silva A., Canário A. V.* Why do winners keep winning? Androgen mediation of winner but not loser effects in cichlid fish // *Proc. Biol. Sci.* 2009. Vol. 276. No. 1665. P. 2249–2256.
- [70] *Ostlund S. B., Wassum K. M., Murphy N. P., Balleine B. W., Maidment N. T.* Extracellular dopamine levels in striatal subregions track shifts in motivation and response cost during instrumental conditioning // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. P. 200–207.
- [71] *Ott S. R., Rogers S. M.* Gregarious desert locusts have substantially larger brains with altered proportions compared with the solitary phase // *Proc. Biol. Sci.* 2010. Vol. 277. No. 1697. P. 3087–3096.
- [72] *Perrone R., Batista G., Lorenzo D., Macadar O., Silva A.* Vasotocin actions on electric behavior: interspecific, seasonal, and social context-dependent differences // *Front. Behav. Neurosci.* 2010. Vol. 4.
- [73] *Pflueger H.-J., Stevenson P. A.* Evolutionary aspects of octopaminergic systems with emphasis on arthropods // *Arthropod Structure & Development*. 2005. Vol. 34. P. 379–396.
- [74] *Puhl J. G., Mesce K. A.* Dopamine activates the motor pattern for crawling in the medicinal leech // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. No. 16. P. 4192–4200.

- [75] Quintana L., Pouso P., Fabbiani G., Macadar O. A central pacemaker that underlies the production of seasonal and sexually dimorphic social signals: anatomical and electrophysiological aspects // J. Comp. Physiol. A. 2011. Vol. 197. No. 1. P. 75–88.
- [76] Ranganathan R., Cannon S. C., Horvitz H. R. MOD-1 is a serotonin-gated chloride channel that modulates locomotory behaviour in *C. elegans* // Nature. 2000. Vol. 408. No. 6811. P. 470–475.
- [77] Renn S. C., Aubin-Horth N., Hofmann H. A. Fish and chips: functional genomics of social plasticity in an African cichlid fish // J. Exp. Biol. 2008. Vol. 211. P. 3041–3056.
- [78] Rillich J., Schildberger K., Stevenson P. A. Octopamine and occupancy: an aminergic mechanism for intruder-resident aggression in crickets // Proc. Biol. Sci. 2011. Vol. 278. No. 1713. P. 1873–1880.
- [79] Rogers S. M., Matheson T., Sasaki K., Kendrick K., Simpson S. J., Burrows M. Substantial changes in central nervous system neurotransmitters and neuromodulators accompany phase change in the locust // J. Exp. Biol. 2004. Vol. 207. P. 3603–3617.
- [80] Sakharov D. A. Integrative function of serotonin common to distantly related invertebrate animals // The Early Brain / Ed. by M. Gustafsson, M. Reuter. Abo: Abo Akademi Press, 1990. P. 73–88.
- [81] Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory // Clin. Psychol. Rev. 2001. Vol. 21. P. 33–61.
- [82] Sarter M., Parikh V., Howe W. M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on // Nat. Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10. No. 5. P. 383–390.
- [83] Sasaki A., Sotnikova T. D., Gainetdinov R. R., Jarvis E. D. Social context-dependent singing-regulated dopamine // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. No. 35. P. 9010–9014.
- [84] Sawin E. R., Ranganathan R., Horvitz H. R. *C. elegans* locomotory rate is modulated by the environment through a dopaminergic pathway and by experience through a serotonergic pathway // Neuron. 2000. Vol. 26. No. 3. P. 619–631.
- [85] Schneiderman A. M., Hildebrand J. G., Brennan M. M., Tumlinson J. H. Trans-sexually grafted antennae alter pheromone-directed behaviour in a moth // Nature. 1986. Vol. 323. No. 6091. P. 801–803.
- [86] Sneddon L. U., Taylor A. C., Huntingford F. A., Watson D. G. Agonistic behaviour and biogenic amines in shore crabs *Carcinus maenas* // J. Exp. Biol. 2000. Vol. 203. P. 537–544.
- [87] Song B., Avery L. Serotonin Activates Overall Feeding by Activating Two Separate Neural Pathways in *Caenorhabditis elegans* // J. Neurosci. 2012. Vol. 32. No. 6. P. 1920–1931.
- [88] Song C. K., Herberholz J., Edwards D. H. The effects of social experience on the behavioral response to unexpected touch in crayfish // J. Exp. Biol. 2006. Vol. 209. P. 1355–1363.
- [89] Staras K., Kemenes I., Benjamin P. R., Kemenes G. Loss of self-inhibition is a cellular mechanism for episodic rhythmic behavior // Curr. Biol. 2003. Vol. 13. No. 2. P. 116–124.
- [90] Stevenson P. A., Dyakonova V. E., Rillich J., Schildberger K. Octopamine and experience-dependent modulation of aggression in crickets // J. Neurosci. 2005. Vol. 25 (6). P. 1431–1441.
- [91] Stevenson P. A., Hofmann H. A., Schoch K., Schildberger K. The fight and flight responses of crickets depleted of biogenic amines // J. Neurobiol. 2000. Vol. 43. P. 107–120.
- [92] Struder H. K., Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance // Int. J. Sports. Med. 2001. Vol. 7. P. 482–497.
- [93] Suo S., Kimura Y., Van Tol H. H. Starvation induces cAMP response element-binding protein-dependent gene expression through octopamine-Gq signaling in *Caenorhabditis elegans* // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. No. 40. P. 10082–10090.

- [94] Syková E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space // *Physiol Rev.* 2008. Vol. 88. No. 4. P. 1277–1340.
- [95] Trainor B. C., Hofmann H. A. Somatostatin regulates aggressive behavior in an African cichlid fish // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147. No. 11. P. 5119–5125.
- [96] Voronezhskaya E. E., Khabarova M. Yu., Nezlin L. P. Apical sensory neurones mediate developmental retardation induced by conspecific environmental stimuli in freshwater pulmonate snails // *Development.* 2004. Vol. 131. P. 3671–3680.
- [97] Voronezhskaya E. E., Glebov K. I., Khabarova M. Y., Ponimaskin E. G., Nezlin L. P. Adult-to-embryo chemical signaling in the regulation of larval development in trochophore animals: cellular and molecular mechanisms // *Acta Biol. Hung.* 2008. Vol. 59. Suppl. P. 117–122.
- [98] Yafremava L. S., Anthony C. W., Lane L., Campbell J. K., Gillette R. Orienting and avoidance turning are precisely computed by the predatory sea-slug *Pleurobranchaea californica* McFarland // *J. Exp. Biol.* 2007. Vol. 210. P. 561–569.
- [99] Yeh S.-R., Fricke R. A., Edwards D. H. The effect of social experience on serotonergic modulation of the escape circuit of crayfish // *Science.* 1996. Vol. 271. P. 366–369.
- [100] Yeh S.-R., Musolf B. E., Edwards D. H. Neuronal adaptations to changes in the dominance status of crayfish // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 697–708.

2013

Гетерохимизм центральных генераторов поведения

Сахаров Д. А. В кн.: Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: Языки славянской культуры, 2013. С. 405–423*.

Хочу выразить признательность составителям сборника памяти Л. В. Крушинского за предложение принять в нем участие статьей по теме моего сообщения на конференции «Когнитивная наука в Москве: новые исследования» [1]. Для меня знаменательно, что эта тема развивалась из доклада, сделанного мной в 1983 г. по приглашению Леонида Викторовича, который был организатором авторитетного симпозиума, проходившего в рамках XIV Всесоюзного съезда физиологов. Я поделился с участниками симпозиума наблюдениями, которые демонстрировали способность серотонина интегрировать ответы множественных мишеней в целостный ответ системы. Тогда же возникло предположение, что в паттерн-генерирующем нейронном ансамбле каждое нейротрансмиттерное вещество по-своему формирует целое из локальных мишеней, то есть выполняет свою специфическую интегративную функцию [2]. Эта, вскоре детально изложенная, концептуальная схема [3] стала отправной точкой для ревизии представлений о биологическом субстрате нервной деятельности.

Мозг — устройство, выполненное биологическими средствами

Мне кажется, что приглашение Крушинского не было случайным. Крушинский смотрел на мозг глазами натуралиста школы Н. К. Кольцова и был поэтому ориентирован на преодоление традиционного разрыва между нейрофизиологией и общей биологией. Мои прежние работы по установлению нейрональных гомологий [4] могли казаться Крушинскому шагом в этом направлении. Я видел, что он проявляет к ним интерес, чувствовал поддержку Крушинского.

* Журнальная версия этой статьи: Сахаров Д. А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журн. общ. биол. 2012. Т. 73. № 5. С. 334–348.

С особой настойчивостью про исторически сложившийся отрыв физиологии от других дисциплин биологического цикла писал мой учитель Х. С. Коштойаңц (1900–1961) [5]. Коштойаңц считал, что нервная система работает посредством механизмов, унаследованных от донервных регуляторных систем [6], и не скрывал скептического отношения к описанию нервной деятельности в понятиях электричества. В частности, нейроактивные вещества, секретируемые нервными клетками, не были для Коштойаңца обезличенными, он рассчитывал найти каждому из них свое, особенное участие в регуляторных взаимодействиях [7]. Напротив, в глазах электрофизиологов продукт нейрональной секреции был (и, увы, остается) безликим «медиатором нервного импульса», то есть фактором, который обеспечивает целостность субстрата, проводящего электрический сигнал.

Биологическое понимание мозга, сблизившее нас, школу Коштойаңца, с Крушинским, и поныне носит несколько диссидентский характер, поскольку оно противоречит всё еще господствующей традиции искать фундаментальные механизмы нервной деятельности не в самом мозге, а в преходящих продуктах инженерных наук. При Декарте это были гидравлические устройства, позже — электрическая цепь, телефонная станция, голограмма, компьютер, искусственные нейронные сети...

В последние годы жизни Коштойаңц концентрировал внимание своего коллектива на поиске новых сигнальных молекул и на анализе биохимических механизмов их действия [8]. Впоследствии физиологи школы Коштойаңца существенно продвинулись в разработке его теоретического наследия (Т. М. Турпаев — первое доказательство белковой природы клеточных рецепторов; Г. А. Бузников — демонстрация участия «нейротрансмиттеров» в механизмах раннего эмбриогенеза). За десятилетия, прошедшие после кончины Коштойаңца, разительно изменилось содержание профессиональных журналов: основная масса исследователей мозга перестала интересоваться электрическими манифестациями и переключилась на вещества, реакции, гены. Аналоговые подходы всё более уступают место биологическим. Мы вправе квалифицировать происходящие изменения как незавершенную революцию, то есть как эпоху смены парадигм.

Вопрос о биологическом субстрате нервной деятельности будет здесь рассмотрен с этих позиций и в историческом контексте.

Струйная парадигма

Воплощенная в парадигме «специальная картина мира» приводит знания в систему и, что намного важнее, диктует, как истолковывать факты и формулировать теории. (Не следует путать с лабораторным новоязом, где «пара-

дигма» — методическая пропись.) Настоящие парадигмы вызревают редко и держатся долго, являя поразительную живучесть не только в быту (вспомним: «солнце взошло», «принимаю всем сердцем» и т. п.), но и в серьезной науке. При смене парадигмы наука не обязательно только выигрывает — бывают и потери. Сказанное полностью относится к фундаментальным представлениям о субстрате нервной деятельности.

По большому счету, электрическая парадигма мозга была всего лишь второй в истории европейской мысли. До того как нервную деятельность стали описывать в понятиях электричества, ее связывали со струением невидимой подвижной субстанции, *esprits animaux* (*animal spirits* в английской литературе, «животные дýхи» в неуклюжем русском переводе). Струйная парадигма продержалась более двух тысяч лет. Полости мозга, вздутие работающих мышц — вот реальность, на которую опирались наши предшественники, пытавшиеся представить, как мог бы работать механизм управления телом. Остальные элементы картины пришлось дорисовывать. К ним относятся каналы нервов, якобы трубчатых, и невидимый носитель мозговых распоряжений, струя которого надувает мышцу.

Уже Гален (130—200) полагал, что носитель распоряжений материален. Декарт (1596—1650) трактовал его как легчайшую фракцию фильтрата крови. Добавив к умозрительному носителю нафантазированные ниточки чувствительных нервов, управляющие заслонками желудочков, Декарт довел струйную парадигму до совершенства. Она позволяла ему без дополнительных натяжек объяснять все мозговые феномены — от эмоций и управления движениями до чувствований и ума. Однако каких-либо прямых свидетельств существования подвижной субстанции, а также ниточек, связывающих ее резервуары с сенсорикой, получено не было [9].

Надежда на материализацию носителя распоряжений родилась с открытием Гальвани (1737—1798) животного электричества. Переломными для физиологии нервной системы стали 1850—1852 гг., когда Гельмгольц (1821—1894) экспериментально показал, что животное электричество передвигается по двигательному нерву со скоростью, доступной если не пониманию, то измерению. Современники без тени сомнений экстраполировали результаты Гельмгольца на чувствительные нервы и на мозг. Потребность в полостях и трубочках отпала, зато появилась потребность в проводниках электричества. Физиология нервной системы стала электрофизиологией, биологическим субстратом нервной деятельности стали «проводящие пути нервной системы» [10].

И сразу же возникли проблемы.

Электрическая парадигма

Подобно току жидкости по трубкам, движение электричества по проводникам мыслилось не совместимым с разрывами. Но к тому времени, когда нервную систему стали понимать как систему проводников животного электричества, в биологии уже утвердилась клеточная теория. Она стала хроническим испытанием для науки о мозге. Общебиологическая теория требовала делить субстрат нервных процессов на независимые единицы — клетки, а новая парадигма (к сожалению, в согласии со здравым смыслом) требовала, чтобы субстрат был неразрывным и единым.

На рубеже XIX и XX столетий наполненность мозга клетками уверенно подтвердила микроскопия. Однако препараты, полученные серебрением срезов, не были однозначно прочитаны — два тогдашних корифея нейростологии видели в микроскоп разное. Это известная история, она настолько поучительна, что полезно освежить ее в памяти. Оба корифея были мощно мотивированы идеей электрической сигнализации, оба доказывали неразрывность субстрата, но их доказательства были взаимоисключающими. Диктат предвзятости сыграл со знаменитыми гистологами злую шутку.

С именем одного из них, итальянца Камилло Гольджи (1843—1926), связана синцитиальная версия электрической парадигмы («ретикуляризм»). По Гольджи, тонкие ветви отростков нервных клеток сливаются, образуя синцитий и тем обеспечивая целостность проводящей системы. Другой корифей, испанец Сантьяго Рамон-и-Кахал (1852—1934), на запрос парадигмы ответил иначе: нервные клетки («нейроны») в синцитий не слиты, но общее эмбриональное происхождение делает их настолько схожими, что целостность субстрата обеспечивается межклеточными стыками («синапсы»). (Так стыки между рельсами обеспечивают непрерывность железнодорожного пути.) Кахал, наряду с физиологом Чарльзом Шеррингтоном (1857—1952), стал основателем нейронной теории. Заметим, что общность происхождения нервных клеток была декларирована Кахалом опять же под давлением электрической парадигмы; в действительности нейроны развиваются из нескольких эмбриональных закладок.

Как видим, в каждой из двух трактовок клеткам отказано в самостоятельности. Зато и волки сыты (признано клеточное строение мозга), и овцы целы (электрический носитель сигнала обеспечен нераздельным проводником). Тот факт, что гистологические препараты описывались двумя корифеями существенно по-разному, создавал определенную неловкость, но ее элегантно устранили одновременным (1906) присуждением Нобелевской премии каждому из них [11, 12].

Также и последующие присуждения вряд ли способствуют престижу Нобелевских премий. Их в нашей области чаще получал не тот, кто пред-

лагал новое понимание, а тот, кто отличился в поисках компромисса между парадигмой и фактами. В 1936 г. Нобелевскую премию дали Генри Дейлу за «передачу нервного импульса» через «синаптическую щель», то есть за якобы восстановление целостности проводящего субстрата в жидкой межклеточной среде. В 1963 г. лауреатом становится сжигаемый противоречиями, прилежный, но непоследовательный разработчик синаптической доктрины Джон Экклс, который, в частности, в стремлении отгородить синаптическую щель от межклеточного пространства постулировал диффузионные барьеры, впоследствии оказавшиеся фикцией. Лауреат 2000 г. Эрик Кандель прославил себя суждением о ненужности для мозга всех нейротрансмисмиттерных веществ, кроме какого-нибудь одного. Впрочем, было бы несправедливо порицать нобелевских лауреатов задним числом: они подчинялись господствующей парадигме, то есть делали то, что науковеды называют нормальной наукой.

Отражение стимула или эндогенный продукт?

Ограничив биологический субстрат нервных процессов функцией проведения электричества («нервного импульса»), новая парадигма должна была ответить на вопрос: откуда берется то, что проводится? Ответ казался простым и самоочевидным: нервный сигнал это преобразованный в электричество внешний стимул.

Напомню, до открытия животного электричества считали, что носитель команд, получаемых эффекторами, вырабатывается мозгом. Мозг был активным участником механизма управления. Роль внешнего стимула тогда сводили к высвобождению эндогенного (выработанного субстратом) продукта (носителя команды) из мозговых депо. Это замечательное прозрение ушло из науки вместе со струйной парадигмой. Согласно новой, электрической парадигме, мозг ничего не производит, он только *проводит* к эффектору команду, родившуюся на сенсорной периферии. Возникло представление о рефлекторной дуге, взявшее у Декарта термин «рефлекс», но не его содержание. Идея активного мозга, активного субстрата нервной деятельности оказалась похороненной. Напротив, идея пассивного субстрата — рефлекторная доктрина — получила широчайшее признание.

Концепция рефлекторной дуги выстроена под рожденный внешним стимулом электрический нервный импульс — бегунок, которому предназначено отразиться от мозга, достичь исполнительной периферии и вызвать эффект. В действительности бегунок (потенциал действия) — это вспомогательный механизм, обслуживающий только собственную клетку. В нейронах с короткими отростками уровнем секреции управляет локальный рецепторный потенциал, и потенциала действия в таких нейронах нет, он просто не ну-

жен. Нет в нем нужды и для осуществления межнейронных взаимодействий, если в них не участвуют нейроны с длинным отростком. В таких нейронах рецепторный потенциал не может дотянуться до отдаленных мест секреции (терминали аксона), и тогда на помощь приходит спайковый разряд. Это всё, других функций, за малыми исключениями, потенциалы действия не выполняют, остальное мифология. Однако «нервный импульс» вне всякой логики приобрел в физиологии могущество, сравнимое с властью страшного Тараканища в сказке Корнея Чуковского. Всю картину деятельности мозга подчинили отраженному сигналу, рефлекторным принципом клялись все, от физиологов и психологов до философов и политиков.

Идея пассивного субстрата представляется априорно ущербной. Жизнь ведь вообще активный феномен — спонтанный, саморазвивающийся, самоорганизующийся. Так или иначе, уже в начале XX столетия концепция рефлекторной дуги вызвала недоверие, даже неприятие у некоторых видных специалистов по мозгу. Однако их аргументы в пользу активного центрального фактора предъявлялись лишь на словесном уровне — с привлечением нестрогих определенных понятий («центральные детерминанты» необихевиористов, «доминанта» А.А. Ухтомского, «целеустремленность» Н.А. Бернштейна и т. п.). Звучали новые понятия физиологично (например, «очаг возбуждения» того же Ухтомского), но, оставаясь метафорами, не подсаживали решающих экспериментов. Опыты пионеров-одиночек, иногда вполне перспективные [13], не носили системного характера, поэтому их результаты уходили в песок.

Экспериментальное опровержение рефлекторной дуги произошло лишь во второй половине XX столетия. Его предъявила новая биологическая дисциплина — нейроэтология, цель которой была сформулирована так: описание поведения в понятиях нейрона [14]. Нейроэтология позаимствовала у нейрофизиологии персонал и инструментарий, но ее подходы к проблеме биологического субстрата были вполне оригинальными, они родились благодаря совмещению двух исследовательских стратегий, которые до того существовали в стороне от нейрофизиологического мейнстрима.

Одним из источников стала молодая ветвь зоологии — этология. В среде европейских натуралистов, наблюдавших поведение птиц, рыб, насекомых, счастливо возродилась забытая идея высвобождения. Заметим, что глава этологов Конрад Лоренц (1903–1989) поначалу верил в «цепные рефлексy» (chain reflex) Шеррингтона. Согласно этому представлению (которое долго разделяли все значимые фигуры мировой нейрофизиологии), каждая фаза моторного паттерна служит, по механизму обратной связи, стимулом для следующей фазы [15]. Однако собственные наблюдения вынудили Лоренца отказаться от рефлекторной концепции и признать эндогенную природу и целостный характер поведенческих актов. По Лоренцу, при перепроизвод-

стве мозгом гипотетического носителя эндогенной команды может иметь место самопроизвольное, спонтанное высвобождение специфического поведения. В этом Лоренц пошел дальше Декарта.

Особенно важным для развития нейроэтологии оказалось представление этологии о поведенческом репертуаре. Согласно заключениям этологов, набор (ассортимент) поведенческих актов конечен. (Я намеренно закрываю сейчас глаза на то, что акты бывают разного происхождения, могут находиться в процессе формирования, и на другие осложняющие детали.) Существенно здесь вот что: репертуар — совокупность единиц. Элементарная единица поведения — такая как *fixed action pattern* (твердый распорядок действий), это уже нечто доступное клеточному анализу, с этим можно работать.

Другим источником собственных подходов стали для нейроэтологии работы по деафферентации моторных центров. Начиная с 1930-х гг. поиски в этом направлении систематически проводились на низших позвоночных рядом европейских исследователей (E. von Holst, J. Gray, H. W. Lissmann и др.). Идея была проста: показать, что координированная моторика (в частности, локомоция) возможна и без получения центром обратной сенсорной связи от эффектора. Однако продемонстрировать это доказательно, работая на целых животных или на полуинтактных препаратах, оказалось непросто, а для перехода к изолированным препаратам моторных центров не созрел инструментарий. Развернутый обзор ранних (всё еще уязвимых) свидетельств спонтанности (эндогенности) моторных ритмов у низших позвоночных и беспозвоночных дал в 1957 г. Коштойанц в своем руководстве по сравнительной нейрофизиологии [16].

Первым убедительным доказательством эндогенности моторной программы принято считать работу Дональда Вильсона, который исследовал происхождение летательного ритма саранчи [17]. Вильсон был, судя по всему, хорошим экспериментатором и смелым скалолазом, он рано погиб, спасая товарищей в бурном горном потоке [18]. Возможно, по этой причине американские коллеги приписывают ему несколько больше того, что он сделал. На самом деле Вильсон, как и его предшественники, работал на полуинтактном деафферентированном препарате — то есть теоретически возможность обратной связи от эффектора не была в его экспериментах полностью исключена.

Настоящий перелом наступил, когда к анализу клеточных механизмов поведения привлекли микроэлектродную технику и новые, адекватные технике, объекты. Очень ко времени оказалось обнаружение нашей группой гигантских нейронов у морского донного слизня — тритонии (*Tritonia diomedea*, Gastropoda Nudibranchia) [19]. Деннис Виллоуз, аспирант идеолога нейроэтологии Грэма Хойла, работая на тритонии, стал, по всей очевидности, первым, кто на уровне картированных, идентифицируемых нейронов проанализи-

ровал механизм центрального формирования координированных моторных актов [20, 21].

Упрощая свои препараты, несколько групп исследователей независимо обнаружили, что моторные акты с хорошо координированным участием разных мышц могут продуцироваться полностью изолированными фрагментами центральной нервной системы. Понятно, что в этих условиях центральные команды уже не вызывают реального поведения, моторика становится виртуальной, но сами команды вполне реальны, их можно регистрировать в нейронах ансамбля и в моторных нервах. Такое поведение стали называть фиктивным: фиктивное шагание, фиктивное дыхание и т. п. Возник и утвердился термин *central pattern generator*, CPG (центральный генератор распорядка действий, принятая в русской литературе аббревиатура — ЦГ). Так стали называть ансамбль нейронов, генерирующий поведенческую программу.

К концу 1960-х гг. микроэлектродные эксперименты с использованием изолированных фрагментов ЦНС и фиктивного поведения безоговорочно подтвердили, что генерация поведенческих команд возможна без участия сенсорной и моторной периферии. Актуальным стал вопрос: как генераторы создают свои распоряжения (команды)? Иными словами, посредством каких механизмов клеточное сообщество (нейронный ансамбль) формирует упорядоченную особым образом выходную активность?

Нашелся ответ: ЦГ это синаптически организованная сеть жестко связанных между собой нейронов, каждый из которых обладает набором фиксированных свойств (концепция «wiring»). Схемы генераторов, устроенных таким образом, стали всё чаще появляться в специальной литературе. В схемах иногда отсутствует внешний источник «нервного импульса», что противоречит стандартной электрической парадигме, но эта аномалия осталась незамеченной на фоне множества других.

Гетерохимическая гипотеза, ранняя редакция

Вместе с тем казалось возможным привлечь к объяснению устройства ЦГ накопившиеся знания о множественности сигнальных молекул нервной системы. Я предложил рабочую гипотезу, по которой адресация межнейронных сигналов обеспечивается в ЦГ не специфичностью анатомических (синаптических) связей (как принято считать), а специфичностью сигнальных молекул и чувствительных к ним рецепторов. Гипотеза предсказывала химическую гетерогенность клеточного состава нейронных ансамблей, способных генерировать упорядоченную (patterned) активность. Это предсказание доступно проверке. Химическая адресация сигналов делает ненужными диффузионные барьеры, постулированные ради удержания медиатора в си-

наптической щели, без чего не может надежно функционировать синаптически организованная нейронная сеть. Наличие или отсутствие барьеров также проверяемо.

Как уже упомянуто, гипотеза была выведена из наблюдений, которые свидетельствовали о способности серотонина оказывать синергичное действие на разные мишени, интегрируя их ответы в целостный ответ системы [2, 3]. Мной это было показано на улитке, и одновременно в США группа Лента сообщила об интеграции серотонином пищевого поведения у пиявки [22]. Чарльз Лент, по свидетельству коллег, избегал стандартных задач [23]; очевидно, поэтому его перспективные наработки не получили поддержки и заглохли. В этом же ряду можно рассматривать работу, тоже 1984 г., в которой моторная система саранчи давала согласованный ответ на инъекцию нейротрансммитерного вещества в центральный нейропиль [24].

Осенью 1982 г. я вынес гетерохимическую схему на обсуждение Всесоюзной нейробиологической школы (Казань). Гипотеза вызвала веселый, но сочувственный интерес, мой талантливый (ныне, увы, покойный) коллега Л.Л. Воронин даже позабавил участников школы поэмой, в которой ехидно вышучивал неуклюжую метафору, которой я пытался пояснить свои построения. Вскоре после доклада на симпозиуме Л.В. Крушинского [2] и развернутого обоснования гипотезы в книге, адресованной преподавателям биологии [3], я обсудил ее на конференции «Простые нервные системы» (1985, Казань). Вот дословно мои тогдашние формулировки; системой я называю локальную нейронную систему, то есть то, что ныне назвал бы нейронным ансамблем [см. в этой книге статью 1985 г. «Бессинаптическая идеализация нейронного ансамбля», с. 23–25].

Добавлю, что на рисунке, которым иллюстрировалось это сообщение, я наделил клетки способностью к постингибиторному возбуждению, как это свойственно всем (или хотя бы многим) реальным биологическим нейронам. Этим обеспечивается спайкование каждой из трех клеток, которые, благодаря трансммитерным взаимодействиям, самоорганизуются в ансамбль, генерирующий трехтактную циклическую активность.

Нейроэтологические сюрпризы

Таким образом, в объяснении устройства ЦГ обозначилась теоретическая оппозиция: *синаптическая сеть* vs. *гетерохимический ансамбль*. Решающее слово оставалось за результатами экспериментальных исследований.

Одно из проявлений поведения тритонии, описанных Виллоузом, называется *escape swim* (спасительный отскок). Это эпизодический моторный акт, позволяющий медлительному моллюску быстро удалиться на безопас-

ное расстояние от хищника — морской звезды. В природе такое поведение высвобождается химическим агентом, исходящим от звезды; в эксперименте на изолированном мозге программу можно запустить стимуляцией определенного нейрона, который был назван командным. Поведенческий эпизод представлен серией резких изгибов тела (чередующихся дорзальных и вентральных флексий), он прекращается так же внезапно, как начинается. Априорно, не видно принципиальных трудностей для расшифровки биологического субстрата этого стереотипного акта. Расшифровать — значило бы описать его центральный механизм на языке межнейронных взаимодействий, то есть понять, как, когда и почему в ходе реализации поведенческой программы меняется активность индивидуальных нейронов и что лежит в основе смены фаз.

Центральный генератор escape swim тритонии стал одним из основных модельных объектов нейроэтологии. Не менее продуктивны еще несколько моделей этого рода — стоматогастрический генератор «желудочной мельницы» некоторых ракообразных, локомоторные генераторы медицинской пиявки и пелагического моллюска морского ангела (*Clione limacina*, *Gastropoda Pteropoda*). Список таких ЦГ невелик, расширить его можно лишь немного. На этих избранных объектах уже несколько поколений нейроэтологов изучают эндогенную генерацию поведения.

Как уже сказано, исходные объяснения устройства ЦГ следовали идеологии монтажной схемы (напр., [26–28]). Это было естественно для электрической парадигмы. Однако знания об организации и функционировании ЦГ стремительно развивались, свидетельствуя о способности ЦГ к динамическим изменениям.

Сказанное удобно иллюстрировать примером из работ по escape swim тритонии. Ранние результаты подтверждали, по мнению авторов, «the theory that this CNS is highly ordered on either a physiological or anatomical basis, or both, at the unit level» [21: 456]. Это еще wiring. Через две декады работавший на том же препарате Питер Геттинг в обзорно-теоретической статье, озаглавленной «Emerging principles governing the operation of neural networks», призвал к пересмотру принципов организации биологических «нейронных сетей»: свойства нейронов изменчивы, «сети» лабильны [29].

Особенно продуктивными в этом отношении стали исследования на стоматогастрическом ганглии ракообразных. На смену жесткой монтажной схеме последовательно приходили представления о модулируемых генераторах, о радикально переформатируемых генераторах и даже о преходящей способности новообразующегося ЦГ использовать нейроны других «сетей» [30].

И всё же судьбоносной было бы справедливо считать именно статью Геттинга 1989 г. За год до появления статьи ее автор навсегда вышел из строя (обширный инсульт мозга) [31], ему не было дано стать свидетелем сильней-

шего впечатления, которое его концептуальные выводы произвели на профессиональное сообщество.

Как это часто бывает, многие «задним умом» осознали, что наблюдали у своих объектов динамические изменения свойств нейронов. Сказанное в полной мере относится к нашей группе. Но до Геттинга эти наблюдения не связывали с механизмом перестройки поведенческих актов.

И «химический укол», и нейротрансмиттерный тонус

Представляя гетерохимическую гипотезу на конференциях и в печати [32–33], я не раз имел возможность выслушивать критику. Она, как правило, носила благожелательный характер (напр., [34]). Стандартное возражение сводилось к тому, что, акцентируя внимание на нейротрансмиттерных веществах межклеточного пространства, я жертвую быстрыми (контактными) нейронными взаимодействиями в пользу медленных (дистантных). Это возражение мне кажется неосновательным. Как можно видеть из цитированного выше текста, предложенная схема не отрицает контактных взаимодействий, просто им придается статус предельного (частного) случая, тогда как в рамках синаптической концепции они — общий и единственный случай.

Сводя функцию «передатчика» к стремительному химическому уколу (подействовал — и очистил место для следующего укола), синаптическая концепция исключает другую сторону реальности — тоническое действие нейротрансмиттеров. Именно оно оказалось в центре нашего внимания с середины 1980-х гг., когда исследования в этом направлении мы продолжили на особенно богатом объекте — морском ангеле (*Clione limacina*, *Gastropoda Pteropoda*). Эксперименты показали, что выбор между вариантами моторного поведения — медленное вертикальное плавание, стремительное горизонтальное плавание (охота за жертвой) и состояние покоя — определяется у этого хищного пелагического моллюска балансом дофаминового и серотонинового тонусов [35]. Одновременно Т.Л. Дьяконова продемонстрировала, что мембранные характеристики изолированного нейрона моллюска приобретают существенно новые свойства в присутствии определенного нейротрансмиттера [36] или смеси определенных трансмисмиттерных веществ [37]. Существенно, что речь идет не о быстром, уколоподобном действии вещества, а именно о его наличии в среде в стационарной концентрации. Последующий анализ позволил заключить, что это тоническое влияние на свойства нейронов лежит у морского ангела в основе выбора моторного поведения [38–39].

И снова, в очередной раз, результаты исследований вступили в непримиримое противоречие с синаптической доктриной. Если для «химического укола» еще можно было вообразить какую-то взаимозаменяемость ней-

ротрансмиттерных веществ, то для тонических эффектов она полностью исключена, поскольку у каждого вещества эти эффекты свои.

Решающее значение тонической активности разных нейротрансмиттерных систем для поведенческого выбора было вскоре подтверждено исследованиями на легочных моллюсках (*Gastropoda Pulmonata*) [40–42], а затем и на модельном насекомом (сверчок *Gryllus bimaculatus*, *Arthropoda Insecta*) [43–46].

Попытки объяснить трансмиссивно-зависимый выбор поведения в рамках классической синаптической доктрины, например изменениями «синаптических весов», имеют место, но выглядят вполне беспомощно.

Гетерохимическая гипотеза, современная редакция

Сформулированная в 1985 г. гетерохимическая гипотеза дала, как мне кажется, вполне добротную основу для объяснения эндогенных паттернов, но еще не учитывала изменчивости последних. Это сделано в современной редакции. Прежде чем перейти к ней, отмечу результаты, которые свидетельствуют о валидности ранней редакции.

Однозначно подтверждается, что паттерн-генерирующие ансамбли построены из нейронов разных трансмиссивных фенотипов. Насколько мне известно, пока не найдено ни одного исключения из этого правила. Этот факт сам по себе ничего не говорит о функции нейронального гетерохимизма, но указывает на некую его фундаментальную значимость, из чего следует, что нейронная теория, принятая наукой о мозге более столетия назад, должна быть переформулирована в аспекте гетерохимизма.

Не получается примирить ЦГ с рефлекторной дугой. Поначалу казалось, что это просто. Тот же Дон Вильсон, исследовав функционирование проприо- и экстероцептивных входов локомоторного генератора саранчи, пришел к заключению о комплементарном характере отношений между центральной генерацией и рефлексом, чем, по его мнению, повышается надежность системы.

Overall it appears that the flight control system is a very safe one, having a multiplicity of complementing mechanisms. It is centrally pre-programmed, perhaps to the fullest extent possible, but it also has a superimposed set of reflexes which can simultaneously relate the animal to its environment, compensate for bodily damage, and correct errors in its central programme. As a result it can tolerate a high degree of damage and still carry out a very demanding activity [47].

Однако биологический субстрат вряд ли может быть и пассивным проводником, и активным генератором сразу. Если на гетерохимизме зиждется кон-

струкция генератора, то и управляющие генератором входы должны работать по тем же правилам, включаясь в химическую кухню генератора. Так оно и есть в действительности. Гетерохимизм входов — основа адаптивного управления эндогенной активностью центральных генераторов, это убедительно показано на стоматогастрическом генераторе раков. Его входы фантастически гетерохимичны, эффекты входящих аксонов опосредуются здесь десятками типов нейроактивных молекул, которые оказывают модулирующие и трансформирующие влияния на эндогенный моторный ритм [30]. Существенно не то, что внешний стимул превращается в электрический сигнал, а то, что электрический сигнал передает послание стимула удаленным секреторным терминалям, которые благодаря этому вносят свою молекулярную лепту в гетерохимизм ансамбля.

Далее. Опровергнуты диффузионные барьеры [48], долженствующие, согласно электрической парадигме, обеспечивать надежную адресацию электрического сигнала, то есть абсолютно якобы необходимые для функционирования синаптических сетей. В конце 1980-х гг. под натиском данных об экстрасинаптической секреции и рецепции нейротрансмиттеров возникло представление об объемной передаче (*volume transmission*), при которой вещества, ответственные за межнейронную коммуникацию, диффундируют в экстраклеточном пространстве. К 2000 г. относится итоговый сборник, в статьях которого, согласно издательской аннотации, *volume transmission* рассматривается как «новая система коммуникации, комплементарная классической синаптической передаче» [49]. В 2010 г. приверженцы этого взгляда подтвердили, что остаются верными ему. («It is our opinion that the basic dichotomic classification of intercellular communication in the brain proposed more than two decades ago is still valid» [50].)

Идея комплементарности может показаться удовлетворительным компромиссом, но только на первый взгляд. На деле ни логика, ни факты не дают оснований к сохранению независимой автономии за классическим синапсом, ограниченным диффузионными барьерами. В нашем коллективе была разработана методика [51], позволяющая осуществлять многочасовую детекцию нейроактивных веществ в «экстрасинаптическом» пространстве. Это мультичувствительный биосенсор, который представляет собой изолированную нервную клетку, сидящую на стеклянном микроэлектроде. В частности, тестировали несколькими биосенсорами среду у поверхности того ганглия, в котором у улитки (прудовик) генерируются моторные ритмы радулы и других органов рта и глотки. В качестве контроля в том же ганглии внутриклеточно регистрировали *in situ* один из известных нейронов, участвующих в пищевой ритмической моторике, что позволяло сопоставлять активность биосенсоров с активностью паттерн-генерирующего ансамбля. Во многих экспериментах активность биосенсоров синфазно или противофазно соответствовала актив-

ности нейрона *in situ*. Вывод очевиден: динамически меняющаяся экстраклеточная среда сохраняет паттерн-формирующие свойства даже после выхода (диффузии) химических факторов за пределы ЦГ [52].

На основании этих и других исследований стало возможным дополнить и уточнить нашу раннюю гипотезу. Ее современная редакция, которую я озвучиваю примерно с 2004 г. [53], отходит от жесткой, как *wiring*, ранней схемы и предлагает гетерохимические подходы к пониманию гибкости ансамбля. Вот существо новых дополнений, как они сформулированы в тезисах доклада 2008 г. [54]:

Каждый человек, каждое живое существо постоянно оказывается в ситуации выбора между вариантами поведения. То же можно сказать о любом нейронном ансамбле, на выходе которого имеется репертуар возможностей. ...Наши наблюдения на гастроподах позволяют уже сейчас сформулировать гипотезу о механизме *decision-making*. Она опирается на представление о гетерохимическом нейронном ансамбле, в котором отдельные нейротрансмиттеры и их смеси по-разному влияют на свойства множественных мишеней и по-разному организуют их в координированное целое. В рамках этого представления генератор поведенческих программ может пониматься как самоорганизующийся ансамбль, способный по-разному собираться в «сеть» при различном балансе сигнальных молекул в межклеточной среде. Аккумулируя передатчики фазических и тонических входных сигналов, межклеточник тем самым определяет динамику самопроизвольной выходной активности ансамбля.

Полнее об этом сказано в статье 2010 г. (меняю неточный термин «экстраклеточный матрикс» на более понятный «экстраклеточная среда»):

Ключевым элементом механизма паттернизации является экстраклеточная среда, решение о выборе паттерна закодировано в ее составе. Среда определяет свойства локальных нейронов, характер их самопроизвольной активности, способ самоорганизации в функциональный ансамбль. В среде представлены медиаторы мотиваций (гормоны, метаболиты) и интеграторы быстрых событий, таких как фаза паттерна (нейротрансмиттеры локальных и входных нейронов). Аккумулируя всё разнообразие сигнальных молекул, среда адекватно выражает динамику их тонической и фазической активности и тем обеспечивает адаптивный характер выходного паттерна ансамбля [33: 23].

Не следует принимать эти формулировки за истину в последней инстанции. Опыт последних лет показывает, что у гетерохимической концепции большой потенциал развития. Назову исследования, посвященные контекст-зависимому поведению. По идее В. Е. Дьяконовой, поведенческий контекст

транслируется в экстраклеточный химический контекст, а уже последний реализуется выбором и формированием поведенческого акта [55].

Рабочие представления, базирующиеся на гетерохимической версии нейронной теории, уже сейчас дают внятную и внутренне не противоречивую картину механизмов поведения. В экспериментах на модельных ЦГ беспозвоночных показано, что трансмиттер-зависимы все проявления поведенческого акта — высвобождение (генерация), подстройка (модуляция), перестройка (реконфигурация). Литература огромна. Наконец, нейротрансмиттерный состав среды детерминирует прямую, без участия периферии, координацию между разными ЦГ [56–57]. Весь этот набор поведенческих феноменов не сложно получать, используя ассортимент естественных для мозга нейроактивных молекул.

Возникают непростые вопросы. Почему выходной репертуар ЦГ (например, набор локомоторных аллюров) ограничен? Значит ли это, что всякий паттерн-генерирующий ансамбль имеет лишь несколько устойчивых состояний самоорганизации? И если так, то какова природа этой устойчивости и как в химическом континууме преодолевается избыточность степеней свободы? Далее, как и что меняется в ЦГ при компенсациях, вызванных, к примеру, повреждением эффектора? Каковы вообще клеточные и химические корреляты формирования новых устойчивых паттернов и пластичности уже сформированных?

Вопросы можно продолжать, но важно отметить, что на сегодняшний день гетерохимический подход уже увенчался успешной дешифровкой нескольких модельных ЦГ. Пока что это частичная дешифровка, ни один ЦГ не дешифрован полностью. Из этого следует, что нам есть над чем работать.

Заключение

Внимание мировой науки столетиями приковано к биологическому субстрату нервной деятельности. Казалось бы, за столь долгий срок могли возникнуть монбланы фактов и теорий. Монбланы, конечно, нагромодились, но на уровне фундаментальных представлений перемены легко сосчитать на пальцах. Случалось всякое (к примеру, Аристотель приписывал некоторые мозговые функции сердцу), но, исключив подобную экзотику, мы обнаружим: все научные парадигмы едины в признании того, что исполнительные органы подчиняются командам, которые приходят к ним из нервных центров. Различия между парадигмами сводятся к ответам на два вопроса: (1) *где* и (2) *как* формируются команды?

В свете современных данных, струйная парадигма на зрелой стадии своего развития (Декарт) правильно отвечала на вопрос *где* (в мозге) и ошибоч-

но на вопрос **как** (носитель команд это продукт фракционирования крови). Электрическая парадигма дает ошибочные ответы на оба вопроса, утверждая, что сигнал, становящийся командой, это продукт преобразования внешнего стимула, рождающийся на сенсорной периферии. Доказательство существования центральных генераторов породило бесперспективные, на мой взгляд, попытки примирить фундаментальные представления электрической парадигмы с правотой Декарта. Характерен в этом смысле ответ на вопрос **как** — формирование команды объясняют синаптической организацией нейронной сети, то есть в понятиях электричества. Гетерохимическая версия нейронной теории предлагает альтернативное объяснение, она также признает правоту Декарта (продукт рождается в мозге), но ответ на вопрос **как** связывает с множественностью нейроактивных молекул, то есть с разнообразием нейрональных фенотипов.

Не сразу, но приходит осознание, что ЦГ — это естественная модель широкого нейробиологического значения. Как некогда горошек Менделя поработал на общую генетику, а аксон кальмара позволил развиваться общей биофизике мембран, так в последние десятилетия пониманию мозга помогают исследования, ведущиеся на ЦГ. Избранные модельные ЦГ беспозвоночных сохраняют свои лидирующие позиции, но всё более значимую роль играют работы на ЦГ низших и высших позвоночных [58–62].

Представляется разумным рассматривать ЦНС человека и животных как совокупность центральных генераторов, действующих и взаимодействующих не только при управлении эффекторами, но и на внутрицентральном уровне. Несложно предсказать, что и психологию неминуемо привлекут результаты нейроэтологов: ведь многие психические феномены также формируются и высвобождаются паттернами, то есть в упорядоченной форме, — будь то слово, или мелодия, или значимая последовательность мелодий и слов.

Центральные генераторы оказались, таким образом, тем объектом, который сегодня позволяет дать предметный ответ на вопрос об устройстве биологического субстрата деятельности мозга, о способе производства этим субстратом выходного продукта и о механизме выбора между альтернативными продуктами.

Благодарю своих сотрудников за совместную работу.

Литература

- [1] Сахаров Д. А. Биология мозга накануне смены парадигм // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди, 2011. С. 220–224.
- [2] Сахаров Д. А. Организация гетерогенных нейронных систем // XIV съезд Всесоюзного физиологического общества. Тезисы докладов. Л., 1983. Т. 1. С. 175–177.

- [3] *Сахаров Д. А.* Наука о мозге — нейробиология // Актуальные проблемы биологической науки. М.: Просвещение, 1984. С. 86–100. (URL: <http://sukharev.lib.ru/Sakharov/Neurobiology.htm>)
- [4] *Сахаров Д. А.* Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биол. 1970. Т. 31. С. 449–457.
- [5] *Коштыянец Х. С.* Физиология и теория развития: Некоторые вопросы. М.: Медгиз, 1932.
- [6] *Коштыянец Х. С.* К проблеме возникновения функций нервной системы // Журн. общ. биол. 1959. Т. 20. С. 344–350.
- [7] *Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.* Хачатур Седракович Коштыянец. М.: Наука, 1986.
- [8] *Коштыянец Х. С.* Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. Баховская лекция. М.: Изд-во АН СССР, 1961.
- [9] *Cosenza R. M.* Spirits, Brains and Minds. The Historical Evolution of Concepts on the Mind // Brain & Mind. Electronic Magazine on Neuroscience. 2002–2003. Vol. 16. URL: http://www.cerebromente.org.br/n16/history/mind-history_i.html
- [10] *Clower W. T.* The transition from animal spirits to animal electricity: a neuroscience paradigm shift // J. Hist. Neurosci. 1998. Vol. 7. No. 3. P. 201–218.
- [11] *Ramón y Cajal S.* The structure and connexions of neurons. Nobel Lectures. URL: <https://wiki.brown.edu/confluence/download/attachments/7953/cajal-lecture.pdf?version=1&modificationDate=1219857632000>
- [12] *Golgi C.* The Neuron Doctrine — theory and facts. Nobel Lectures. URL: <https://wiki.brown.edu/confluence/download/attachments/7953/golgi-lecture.pdf?version=1&modificationDate=1219857632000>
- [13] *Brown T. G.* The intrinsic factors in the act of progression in the mammal // Proc. Roy. Soc. Lond., Series B. 1911. Vol. 84. No. 572. P. 308–319.
- [14] *Hoyle G.* Cellular mechanisms underlying behavior — neuroethology // Adv. Insect Physiol. 1970. Vol. 7. P. 349–444.
- [15] *Sherrington C. S.* The Integrative Action of the Nervous System. Yale Univ. Press, New Haven, CT, 1947.
- [16] *Коштыянец Х. С.* Основы сравнительной физиологии. Т. II. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР, 1957.
- [17] *Wilson D. M.* The central nervous control of flight in a locust // J. Exp. Biol. 1961. Vol. 38. P. 471–490.
- [18] *Currie S. N.* Donald M. Wilson (1932–1970) «The point that must be reached» // International Society for Neuroethology. Newsletter. March 2011. P. 9–13. URL: http://www.neuroethology.org/newsletter/news_archive/Mar_11.pdf
- [19] *Вепринцев Б. Н., Красцс И. В., Сахаров Д. А.* Нервные клетки голожаберного моллюска *Tritonia diomedea Bergh* // Биофизика. 1964. Т. 9. С. 327–336.
- [20] *Willows A. O. D.* Behavioral acts elicited by stimulation of single, identifiable brain cells // Science. 1967. Vol. 157. P. 570–574.
- [21] *Willows A. O. D., Hoyle G.* Correlation of behavior with the activity of single identifiable neurons in the brain of *Tritonia* // Neurobiology of Invertebrates (J. Salanki, ed.). Budapest.: Akad. Kiado, 1968. P. 443–461.
- [22] *Lent C. M., Dickinson M. H.* Serotonin integrates feeding behaviour of the medicinal leech // J. Comp. Physiol. A. 1984. Vol. 154. P. 457–471.
- [23] *Dickinson M. H.* Charles M. Lent, 1936–1993 // J. Neurobiol. 1993. Vol. 25. No. 2. P. 107.

- [24] *Sombati S., Hoyle G.* Generation of specific behaviors in a locust by local release into neuropil of the natural neuromodulator octopamine // *J. Neurobiol.* 1984. Vol. 15. P. 481–506.
- [25] *Сахаров Д. А.* Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // *Простые нервные системы.* Ч. 2. Казань, 1985. С. 78–80.
- [26] *Arshavsky Y. I., Beloozerova I. N., Orlovsky G. N., Panchin Yu. V., Pavlova G. A.* Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina*. III. On the origin of locomotory rhythm // *Exp. Brain Res.* 1985. Vol. 58. P. 273–284.
- [27] *Eisenhart F. J., Cacciatore T. W., Kristan W. B. Jr.* A central pattern generator underlies crawling in the medicinal leech // *J. Comp. Physiol. A.* 2000. Vol. 186. No. 7–8. P. 631–643.
- [28] *Elliott C. J., Susswein A. J.* Comparative neuroethology of feeding control in mollusks // *J. Exp. Biol.* 2002. Vol. 205. P. 877–896.
- [29] *Gettings P.* Emerging principles governing the operation of neural networks // *Annu. Rev. Neurosci.* 1989. Vol. 12. P. 185–204.
- [30] *Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System* / Ed. by R. M. Harris-Warrick, E. Marder, A. I. Selverston and M. Moulins. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- [31] *Johnson Obituaries.* Dr. Peter A. Gettings (1944–2009). URL: <http://iagenweb.org/boards/johnson/obituaries/index.cgi?read=239950>
- [32] *Сахаров Д. А.* Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // *Журн. эвол. биохим. физиол.* 1990. Т. 26. № 5. С. 733–741.
- [33] *Сахаров Д. А.* Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей // *Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований.* М.: НИЯУ МИФИ, 2010. С. 7–28.
- [34] *Ашмарин И. П., Балабан П. М., Бызов А. Л., Весёлкин Н. П., Магазаник Л. Г., Максимова Е. М.* Комментарии к статье Д. А. Сахарова // *Журн. эвол. биохим. физиол.* 1990. Т. 26. № 5. С. 741–750.
- [35] *Сахаров Д. А., Каботянский Е. А.* Интеграция поведения крылоногого моллюска дофаминами и серотонином // *Журн. общ. биол.* 1986. Т. 47. № 2. С. 234–244.
- [36] *Дьяконова Т. Л.* Регуляция пластических свойств электровозбудимой мембраны нейрона серотонином // *Журн. высш. нерв. деят.* 1985. Т. 35. № 4. С. 753–759.
- [37] *Дьяконова Т. Л.* Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // *Нейрофизиология.* (Киев.) 1991. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- [38] *Kabotyanski E. A., Sakharov D. A.* Monoamine-dependent behavioural states in the pteropod mollusc *Clione limacina* // *Symp. Biol. Hung.* 1988. Vol. 36. P. 463–476.
- [39] *Каботянский Е. А., Сахаров Д. А.* Нейрональные корреляты серотонин-зависимого поведения крылоногого моллюска клиона // *Журн. высш. нерв. деят.* 1990. Т. 40. С. 739–753.
- [40] *Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А.* Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска // *Журн. высш. нерв. деят.* 1994. Т. 44. № 2. С. 316–322.
- [41] *Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А.* Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // *Журн. высш. нерв. деят.* 1994. Т. 44. № 3. С. 526–531.
- [42] *Dyakonova V. E., Elofsson R., Carlberg M., Sakharov D. A.* Complex avoidance behaviour and its neurochemical regulation in the land snail *Cepaea nemoralis* // *Gen. Pharmacol.* 1995. Vol. 26. P. 773–777.

- [43] *Dyakonova V. E., Sakharov D. A., Schuermann F.-W.* Effects of serotonergic and opioidergic drugs on escape behavior and social status of male crickets // *Naturwissenschaften*. 1999. Vol. 86. P. 435–437.
- [44] *Dyakonova V. E., Schuermann F.-W., Sakharov D. A.* Effects of opiate ligands on intraspecific aggression in crickets // *Peptides*. 2002. Vol. 23. No. 5. P. 835–842.
- [45] *Stevenson P., Dyakonova V. E., Rillich J., Schildberger K.* Octopamine and Experience-Dependent Modulation of Aggression in Crickets // *J. Neurosci*. 2005. Vol. 25. No. 6. P. 1431–1441.
- [46] *Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л.* Влияние ингибитора NO-синтазы на агрессивное и половое поведение сверчка // *Рос. физиол. журн.* 2005. Т. 91. № 6. С. 616–624.
- [47] *Wilson D. M.* Inherent asymmetry and reflex modulation of the locust flight motor pattern // *J. Exp. Biol.* 1968. Vol. 48. P. 631–641.
- [48] *Syková E., Nicholson C.* Diffusion in brain extracellular space // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. No. 4. P. 1277–1340.
- [49] *Volume Transmission Revisited* / Ed. By L. F. Agnati, K. Fuxe, C. Nicholson, E. Sykova // *Progress in Brain Research*. 2000. Vol. 125.
- [50] *Agnati L. F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K.* Understanding wiring and volume transmission // *Brain Res. Rev.* 2010. Vol. 64. No. 1. P. 137–159.
- [51] *Чистопольский И. А., Сахаров Д. А.* Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на высвобождение нейроактивных веществ // *Рос. физиол. журн.* 2007. Т. 93. С. 1210–1213.
- [52] *Чистопольский И. А., Сахаров Д. А.* Мониторинг volume transmission мультирецепторным биосенсором // *Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований*. М.: НИЯУ МИФИ, 2010. С. 91–100.
- [53] *Сахаров Д. А.* Уроки малых сетей / Доклад на семинаре «Мозг» 2004. URL: http://www.youtube.com/watch?v=QrTdStx12Ys&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c
- [54] *Сахаров Д. А.* Механизм принятия решения / Доклад на междисциплинарном семинаре по биологии развития (ИБР РАН 24 апреля 2008) и дискуссия на форуме Neuroscience.ru. URL: <http://www.neuroscience.ru/showthread.php?2213-Семинар-quot-МЕХАНИЗМ-ПРИНЯТИЯ-РЕШЕНИЙ-quot>
- [55] *Дьяконова В. Е.* Контекст-зависимый выбор поведения: нейротрансмиттерные механизмы. Дисс. ... докт. биол. наук. М.: ИБР РАН, 2011.
- [56] *Цыганов В. В., Воронцов Д. Д., Сахаров Д. А.* Фазовая координация локомоции и дыхания у моллюска *Лутнаеа*: Трансмиттер-специфические модификации // *Доклады РАН*. 2004. Т. 395. С. 103–105.
- [57] *Dyakonova T. L., Dyakonova V. E.* Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release // *J. Comp. Physiol. A*. 2010. Vol. 196. No. 8. P. 529–541.
- [58] *Grillner S., Wallen P., Dale N., Brodin L., Buchanan J., Hill R.* Transmitters, membrane properties and network circuitry in the control of locomotion in lamprey // *Trends Neurosci*. 1987. Vol. 10. No. 1. P. 34–41.
- [59] *Dickinson P. S.* Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. Vol. 16. P. 604–614.
- [60] *Li W.-C., Sautois B., Roberts A., Soffe S. R.* Reconfiguration of a Vertebrate Motor Network: Specific Neuron Recruitment and Context-Dependent Synaptic Plasticity // *J. Neurosci*. 2007. Vol. 27. P. 12267–12276.

- [61] *Frigon A.* Reconfiguration of the Spinal Interneuronal Network During Locomotion in Vertebrates // J. Neurophysiol. 2009. Vol. 101. P. 2201–2203.
- [62] *Harris-Warrick R. M.* Neuromodulation and flexibility in Central Pattern Generator networks // Current opinion in neurobiology. 2011. Vol. 21. P. 685–692.

2013

Эволюционные и нейрохимические предпосылки влияния двигательной активности на когнитивные функции

Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л., Щербакова Т. Д.
В кн.: Когнитивная наука в Москве: новые исследования.
М.: Буки-Веди, 2013. С. 113–117.

Хорошо известны благоприятные эффекты двигательной нагрузки на когнитивные функции млекопитающих и человека. Усиление моторной активности обладает антидепрессивным эффектом [14], улучшает память [13], способствует выходу из творческих кризисов [3], стимулирует нейрогенез [12], облегчает течение нейродегенеративных расстройств [5]. Известна и роль серотонина в этих эффектах [14]. Анализ на клеточном уровне показал, что двигательная нагрузка повышает экстраклеточное содержание серотонина по механизму, сходному с действием фармакологических антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина [4].

Существует ли подобный феномен у более просто организованных животных? Насколько он универсален для представителей разных эволюционных групп? В настоящей работе мы приводим свидетельства в пользу того, что усиление моторной активности существенно изменяет поведенческое состояние представителей основных групп первичноротых животных и что в механизме этих эффектов также присутствует серотониновое звено.

Сверчок *Gryllus bimaculatus*

Полет — самая энергоемкая форма локомоции у насекомых. Даже непродолжительная активация полета (1–3 минуты) вызывает комплексную перестройку поведения у полевого сверчка *G. bimaculatus* — проигравший в драке самец снова готов вступить в бой с победителем [10], подавляется пугливость [15], активируется половое поведение и агрессия [1, 6]. Все эффекты полета сходны с изменениями, наблюдающимися при установлении доминантности. Первым результатом анализа возможных нейрохимических механизмов действия полета стала демонстрация роли октопамина. Этот моноамин (характерный для первичноротых животных, его часто рассматривают как

аналог норадреналина у позвоночных) опосредует эффект полета на изменение поведенческого выбора субординантов: агрессия вместо избегания при встрече с доминантом [15]. Однако повышение концентрации октопамина не объясняет полностью эффекта полета на поведенческое состояние сверчков: октопамин, в противоположность полету и победе в драке, усиливает пугливость и избежательное поведение. Вторым кандидатом на участие в механизме действия полета был выдвинут серотонин. Серотонин действительно обладает подавляющим эффектом на избежательное поведение у насекомых [9]. Дефицит серотонина, фармакологически вызванный инъекцией его ложного предшественника, усиливает избежательное поведение, снижает вероятность завоевания доминантного статуса, длительность и интенсивность драк [8, 15]. Полет не компенсирует эти эффекты.

Здесь мы исследовали влияние повышения синтеза серотонина на поведенческое состояние сверчка. Инъекция метаболитического предшественника серотонина 5-гидрокситриптофана (5-НТР, 0,1 М, 100 мл) производилась в брюшную полость за 2 часа до эксперимента. Пару самцов, получивших инъекцию физиологического раствора или 5-НТР, помещали в разные отсеки арены, разделенные непрозрачной перегородкой. Анализировали их активность, через 5 минут перегородку убирали и изучали характер взаимодействия.

<...> Сверчки, инъецированные 5-НТР, проводили больше времени в активном обследовании новой арены (179 ± 18 s против 78 ± 14 s; $p=0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA test); имели высокую позу, характерную для доминантов (расстояние между нижней точкой живота и полом арены $2,75 \pm 0,3$ мм против $1,5 \pm 0,3$ мм в контроле, $p=0,02$, Kruskal-Wallis ANOVA test). После удаления перегородки, 61 % 5-НТР-инъецированных животных первыми выходили на чужую территорию и обнаруживали соперника. На долю контрольных сверчков пришлось 23 % выходов, и в 16 % поведение опытных и контрольных животных было симметричным, $p<0,001$. 5-НТР вызвал также активацию ритуального и призывного пения, увеличил интенсивность, длительность и повторность драк [7]. Описанные изменения в поведении, вызванные повышением синтеза серотонина, характерны для доминантов и летавших самцов и согласуются с гипотезой об участии серотонина в механизме влияния моторной нагрузки на поведенческое состояние у этого насекомого.

Моллюск большой прудовик *Lymnaea stagnalis*

Чтобы исследовать, меняется ли поведенческое состояние улитки после моторной нагрузки, животное вынимали из аквариума и помещали либо на стеклянную поверхность (20 минут), либо в контейнер со сниженным уровнем

воды (0,5 см, 30 мин, 2 часа). В этих условиях у прудовика активируется более энергоемкий тип локомоции. Затем улитку переносили в контейнер с высоким слоем воды (12 см) для анализа поведения. Сравнивали поведение до и после моторной нагрузки, используя парный тест Вилкоксона. <...> После периода повышенной моторной нагрузки у прудовика снизился латентный период водной локомоции ($p < 0,001$, $z = 3,3$), увеличилась ее скорость ($p < 0,05$, $z = 1,9$). Изменились защитные реакции на пугающие и нейтральные стимулы. Так, длительность втягивания в раковину в ответ на затемнение достоверно сократилась после периода наземной локомоции ($p < 0,008$, $z = 2,6$). В ответ на тактильную стимуляцию щупальца улитки демонстрировали меньший процент защитных втягиваний, напротив, доля игнорирований и ориентировочных поворотов достоверно увеличилась (рис. 1).

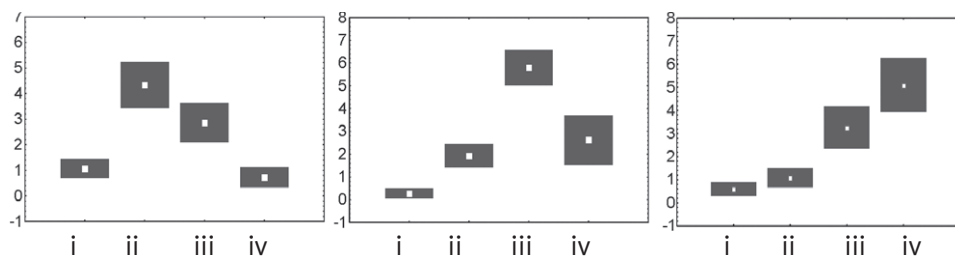


Рис. 1. Распределение ответов улиток на тактильное раздражение щупальца в контроле (слева), после 20 минут наземной локомоции (в центре), после 30 минут локомоции в низком слое воды. (i) частичное втягивание тела в раковину, (ii) втягивание щупальца, (iii) игнорирование стимула, (iv) поворот в сторону стимула. Среднее значение и стандартная ошибка среднего. Результат многомерного теста MANOVA указывает на достоверное изменение в распределении ответов после моторной нагрузки ($Rao's R(4, 25) = 3,7$, $p = 0,01$ и $Rao's R(4, 19) = 12,6$, $p = 0,001$)

Ранее было показано, что интенсивная мышечная локомоция стимулирует синтез серотонина в нервной системе большого прудовика [11]. Анализ электрической активности серотониновых локомоторных нейронов выявил достоверное ее повышение у животных после двух часов усиленной локомоции (68 ± 5 импульсов в минуту против 24 ± 6 , $p < 0,003$). Фармакологически вызванная активация синтеза серотонина у прудовика сопровождается изменениями в поведении, сходными с описанными выше: усилением локомоции, снижением защитных реакций на нейтральные стимулы и активацией исследовательского поведения [2]. Таким образом, у *L. stagnalis* интенсивная локомоция активирует синтез серотонина и влияет на поведенческое состояние, вызывая комплекс изменений, характерных для действия серотонина.

Полученные результаты показывают, что активирующие поведенческие эффекты гиперлокомоции и участие в них серотонина наблюдаются не только у вторичноротых (позвоночных), но и у представителей двух основных подгрупп первичноротых животных *Lophotrochozoa* и *Ecdysozoa*. Эти данные

свидетельствуют о существовании базового физиологического механизма влияния двигательной активности на работу нервной системы, на основе которого могли развиваться известные влияния на когнитивные функции человека. Мы предполагаем, что исходно большую роль в формировании этого механизма могли играть остаточные эффекты от упреждающей активации метаболизма, необходимой для энергетического обеспечения гиперлокомоции. В процессе эволюции физиологический механизм «вознаграждения за усилие» мог быть поддержан естественным отбором как благоприятствующий освоению новых территорий, расширению ареала вида и повышению генетического разнообразия.

Литература

- [1] Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л. Усиление полового поведения и агрессивности у сверчков после полета. ДАН. 2003. Т. 390. № 5. С. 709–712.
- [2] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. № 3. С. 526–531.
- [3] Atchley R. A., Strayer D. L., Atchley P. Creativity in the wild: improving creative reasoning through immersion in natural settings // PLoS One. 2012. Vol. 7. No. 12.
- [4] Baganz N., Horton R., Martin K., Holmes A., Daws L. C. Repeated swim impairs serotonin clearance via a corticosterone-sensitive mechanism: organic cation transporter 3, the smoking gun // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. P. 15185–15195.
- [5] Chang Y. K., Tsai C. L., Huang C. C., Wang C. C., Chu I. H. Effects of acute resistance exercise on cognition in late middle-aged adults: General or specific cognitive improvement? // J. Sci. Med. Sport. 2013.
- [6] Dyakonova V. E., Krushinsky A. L. Previous motor experience enhances courtship behavior in male cricket *Gryllus bimaculatus* // J. Insect Behavior. 2008. Vol. 21. P. 172–180.
- [7] Dyakonova V. E., Krushinsky A. L. Serotonin precursor (5-hydroxytryptophan) causes substantial changes in the fighting behavior of male crickets, *Gryllus bimaculatus* // J. Comp. Physiol. A. 2013.
- [8] Dyakonova V. E., Sakharov D. A., Schuermann F.-W. Effects of serotonergic and opioidergic drugs on escape behavior and social status of male crickets // Naturwissenschaften. 1999. Vol. 86. P. 435–437.
- [9] Goldstein R. S., Camhi J. M. Different effects of the biogenic amines dopamine, serotonin and octopamine on the thoracic and abdominal portions of the escape circuit in the cockroach // J. Comp. Physiol. A. 1991. Vol. 168. P. 103–112.
- [10] Hofmann H. A., Stevenson P. A. Flight restores fight in crickets // Nature. 2000. Vol. 403. P. 613.
- [11] Kabotyanski E. A., Winlow W., Sakharov D. A., Bauce L., Lukowiak K. 5-hydroxytryptophan elicits sustained CPG activity for rhythmic shell movements in *Lymnaea stagnalis* // Soc. Neurosci. Abstr. 1992. Vol. 18. P. 531.
- [12] Lee M. C., Inoue K., Okamoto M., Liu Y. F., Matsui T., Yook J. S., Soya H. Voluntary resistance running induces increased hippocampal neurogenesis in rats comparable to load-free running // Neurosci. Lett. 2013. Vol. 537. P. 6–10.

- [13] *Roig M., Skriver K., Lundbye-Jensen J., Kiens B., Nielsen J. B.* A single bout of exercise improves motor memory // PLoS One. 2012. Vol. 7. No. 9.
- [14] *Salmon P.* Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory // Clin. Psychol. Rev. 2001. Vol. 21. P. 33–61.
- [15] *Stevenson P., Dyakonova V. E., Rillich J., Schildberger K.* Octopamine and experience-dependent modulation of aggression in crickets // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. No. 6. P. 1431–1441.

2013

Генерация когнитивных паттернов как биологическая проблема

САХАРОВ Д. А. В сб. «Когнитивная наука в Москве: новые исследования».
М.: Буки-Веди, 2013. С. 263–267.

С начала 1960-х гг. в нейроэтологии утвердилось представление о генераторе центрального паттерна (*central pattern generator*, CPG). Так называют нейронный ансамбль, способный эндогенно, без участия сенсорной и моторной периферии, создавать поведенческую программу — упорядоченную выходную активность, которая служит командой для мышц [1, 2]. В 1997 г. Энн Грэйбил ввела в научный оборот близкое по смыслу понятие «генератор когнитивного паттерна» (*cognitive pattern generator*, далее CogPG) и уподобила гипотетический CogPG реальному CPG [3]. Тем самым Грэйбил не только декларировала эндогенную (нерефлекторную) природу когнитивных феноменов, но и высказала, пусть в неявной форме, ключевое соображение об универсальности нейронного субстрата, вырабатывающего и высвобождающего выходные последовательности.

Полтора десятилетия — срок, вряд ли достаточный для того, чтобы нетривиальная идея была основательно усвоена профессиональным сообществом. Напомню, что и генераторы моторного паттерна, экспериментально доказанные более полувека назад [1], всё еще признаны лишь узким кругом специалистов; широкое признание означало бы решительную перестройку понятийного аппарата, восходящего к рефлекторным представлениям. Так или иначе, интерес к идее Грэйбил растет, о чем свидетельствуют материалы прошедшего осенью 2012 г. круглого стола, на котором среди иных предметов обсуждали CogPGs [4].

В этом сообщении я рассматриваю два вопроса. Первый: плодотворно ли видеть в CPGs прототип CogPG? (Ответ — да.) Второй: настолько ли хорошо изучены и поняты моторные CPGs, чтобы знания о механизме их функционирования можно было экстраполировать на генераторы когнитивных паттернов мозга человека? (Ответ — нет.)

Замечу, что исходно идея Грэйбил увидела свет в специальном медицинском журнале и касалась нарушений целенаправленных действий при

шизофрении, то есть частного случая ментальных расстройств. Филипп Либерман, авторитетный специалист по эволюции речи, решительно настоял на том, что представление о CogPG приложимо к нормальной когнитивной сфере. Согласно Либерману, «...the local motor sequencing operations in the sub-cortical basal ganglia... appear to be precursors for similar operations in cognitive domains. As we shall see, the basal ganglia can alter a motor act when circumstances dictate by switching from one “motor pattern generator” to another more appropriate one. During a thought process they can switch from one “cognitive pattern generator” to another» [5].

Итак, плодотворно ли рассматривать CPGs как прототип CogPG? Психологи выражают сомнение (М. В. Фаликман в [4]). Для биолога здесь нет альтернативы. Неоспорима формула Теодосия Добжанского: «Nothing in biology makes sense except in the light of evolution». С эволюционной точки зрения, CogPG может быть продуктом исторического развития CPG, никакого другого предшественника сравнительная нейрофизиология предложить не может. Существенно, что между хорошо изученными простыми моторными CPGs низших животных и еще не изученными CogPGs человека лежат, удовлетворяя принципу непрерывности, промежуточные структуры, доступные экспериментальному анализу на клеточном уровне. Особое внимание нейроэтологов привлекают сегодня центры вокализации мозга певчих птиц. Генерируемые этими CPGs вокальные последовательности имеют, подобно языку человека, иерархическую организацию и формируются в структурах, которые гомологичны речевым центрам нашего мозга [6–8]. Возможно, какие-то дополнительные знания об эволюционных предпосылках когнитивных функций человека может дать изучение «когнитивных феноменов» у объектов, связанных с нами общностью природных механизмов, — у пчелы [9], муравья [10], моллюска [11]. Вместе с тем очевидно, что занятия искусственными сетями и искусственным интеллектом, какими бы полезными они ни были сами по себе, не приблизят нас к пониманию механизмов естественного мозга.

Второй вопрос: достаточно ли хорошо изучены генераторы моторных паттернов? Сравнительные исследования CPGs ведутся широким фронтом. Особенно детально, на уровне индивидуальных идентифицируемых нейронов, описана организация и контекст-зависимая реорганизация CPGs у таких объектов нейроэтологии, как гастроподы [12, 13], пиявки [14, 15], ракообразные [16–18]. На хорошем нейронном уровне исследуются локомоторные CPGs низших позвоночных. В последние годы в понятиях CPGs переописаны моторные центры человека, эти знания широко используются клинической медициной. И все-таки, подводя предварительный итог, приходится заключить, что фундаментальные механизмы функционирования CPGs остаются существенно не расшифрованными. Время для их экстрапо-

ляции в когнитивные науки, на мой взгляд, еще не наступило. Однако оно может наступить в обозримом будущем.

Какие пробелы нужно ликвидировать, чтобы придать знаниям о CPGs необходимую полноту? Назову несколько задач, решение которых вполне назрело.

Нас, работающих с паттерн-генерирующими сообществами нейронов, не покидает ощущение, что в основе организации ансамбля лежит способность нейронов к самоорганизации. Замечено, что предрасположенность к самосборке заложена в самом ассортименте нейронов, в их фенотипическом многообразии. Это касается как нейротрансмиссивного химизма (секреция и рецепция нейроактивных молекул), так и биофизики клеточной мембраны. Имеющийся опыт свидетельствует, в частности, о том, что функционирование CPG возможно только при наличии в его составе нейронов с разными, генетически детерминированными типами электрогенеза, на чем в упомянутой дискуссии настаивали Т. Л. Дьяконова и Ю. В. Панчин [4]. Однако механизм, посредством которого фенотипически разные нейроны «лепятся» друг к другу, формируя единый ансамбль, остается практически не изученным. Необходимо уделить этому специальное внимание.

По-прежнему актуальна проблема метастабильности CPGs, о чем уже говорилось на нашей первой конференции [19]. В условиях континуума нейроактивных составляющих межклеточной среды ансамбля — как возникает дискретизация, обеспечивающая ансамблю возможность выбора из ограниченного репертуара устойчивых состояний (например, выбор между локомоторными аллюрами)? Предварительные наброски свидетельствуют о важном значении уровня тонической активности трансмиссив-специфических входов [4], но полного понимания еще нет.

Далее. Кризис синаптической доктрины породил серию компромиссных умозрительных конструкций. Synaptic transmission отделяют перегородкой от volume transmission, сигнальные молекулы произвольно делят на нейротрансмиссивы и нейромодуляторы. Это вряд ли реалистично. Химические посредники работают во всем диапазоне расстояний и условий, одна и та же сигнальная молекула, действуя в CPG на множественные мишени, может вызывать самые разные эффекты — фазические, тонические, метаболические. Имеется очевидная необходимость в концептуализации этих знаний. Полезной может оказаться концентрация усилий на общих модельных объектах. К примеру, изучением буккального генератора, управляющего моторикой эффекторов пищевого поведения у улитки *Lymnaea stagnalis* (прудовик), занято несколько исследовательских групп, при этом наши английские коллеги описывают этот CPG в понятиях синапса [13], тогда как нам кажутся предпочтительными альтернативные представления [2, 12]. Вот случай, когда валидность теоретических схем доступна предметной проверке.

Наконец, нужны реалистичные математические модели естественных нейронных ансамблей. Общеизвестно, что CPGs всегда гетерохимичны. Но гетерохимизм нейронных популяций остается той стороной реальности, которой традиционно пренебрегают при математическом моделировании. Возможно, дело в том, что качественные различия между объектами (в нашем случае — транзиттерные различия между нейронами) плохо формализуются. Так или иначе, нужно что-то делать с этой сложностью, иначе теоретики будут по-прежнему топтаться на месте, подгоняя сообщества естественных нейронов под искусственные сети.

Литература

- [1] *Mulloney B., Smarandache C.* Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience // *Front. Behav. Neurosci.* 2010. Vol. 4. P. 45.
- [2] *Сахаров Д. А.* Биологический субстрат генерации поведенческих актов // *Журн. общ. биологии.* 2012. Т. 73 (5). С. 334–348.
- [3] *Graybiel A. M.* The basal ganglia and cognitive pattern generators // *Schizophr. Bull.* 1997. Vol. 23 (3). P. 459–469.
- [4] *Балабан П. М., Воронцов Д. Д., Дьяконова В. Е., Дьяконова Т. Л., Захаров И. С., Коришункина Т. А., Орлов О. Ю., Павлова Г. А., Панчин Ю. В., Сахаров Д. А., Фаликман М. В.* Центральные генераторы паттерна (CPGs) // *Журн. высш. нерв. деят.* 2013. Т. 63. С. 520–541.
- [5] *Lieberman P.* *Toward an Evolutionary Biology of Language.* Cambridge, MA: Harvard Univ. Press, 2006.
- [6] *Fee M. S., Scharff C.* The songbird as a model for the generation and learning of complex sequential behaviors // *ILAR Journal.* 2010. Vol. 51 (4). P. 362–377.
- [7] *Aronov D., Veit L., Goldberg J. H., Fee M. S.* Two distinct modes of forebrain circuit dynamics underlie temporal patterning in the vocalizations of young songbirds // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31 (45). P. 16353–16368.
- [8] *Sakata J. T., Vehrencamp S. L.* Integrating perspectives on vocal performance and consistency // *J. Exp. Biol.* 2012. Vol. 215 (2). P. 201–209.
- [9] *Menzel R.* The honeybee as a model for understanding the basis of cognition // *Nature Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13. P. 758–768.
- [10] *Резникова Ж. И.* Исследование орудийной деятельности как путь к интегральной оценке когнитивных возможностей животных // *Журнал общ. биол.* 2006. Т. 67 (1). С. 3–22.
- [11] *Arshavsky Y. I.* Cellular and network properties in the functioning of the nervous system: from central pattern generators to cognition // *Brain Res. Revs.* 2003. Vol. 41 (2–3). P. 229–267.
- [12] *Дьяконова В. Е.* Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // *Журн. высш. нерв. деят.* 2012. Т. 62 (6). С. 1–17.
- [13] *Benjamin P. R.* Distributed network organization underlying feeding behavior in the mollusc *Lymnaea* // *Neural Systems & Circuits.* 2012. Vol. 2. P. 4.
- [14] *Lamb D. G., Calabrese R. L.* Neural circuits controlling behavior and autonomic functions in medicinal leeches // *Neural Systems & Circuits.* 2011. Vol. 1 (1).

- [15] *Palmer C. R., Kristan W. B.* Contextual modulation of behavioral choice // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011. Vol. 21 (4). P. 520–526.
- [16] *Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System* / Ed. by R. M. Harris-Warrick, E. Marder, A. I. Selverston, M. Moulins. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- [17] *Hooper S. L., DiCaprio R. A.* Crustacean motor pattern generator networks. *Neurosignals*. 2004. 13 (1–2). P. 50–69.
- [18] *White R. S., Nusbaum M. P.* The same core rhythm generator underlies different rhythmic motor patterns // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. No. 32. P. 11484–11494.
- [19] *Сахаров Д. А.* Биология мозга накануне смены парадигм // *Когнитивная наука в Москве: новые исследования*. М.: Буки-Веди, 2011. С. 220–224.

2013

Центральные генераторы паттерна

*Круглый стол, прошедший 21 ноября 2012 г. в рамках
V Всероссийской конференции по поведению животных, Москва.*

БАЛАБАН П. М., ВОРОНЦОВ Д. Д., ДЬЯКОНОВА В. Е., ДЬЯКОНОВА Т. Л.,
ЗАХАРОВ И. С., КОРШУНОВА Т. А., ОРЛОВ О. Ю., ПАВЛОВА Г. А.,
ПАНЧИН Ю. В., САХАРОВ Д. А., ФАЛИКМАН М. В.

Журнал высшей нервной деятельности. 2013. Т. 63. № 5. С. 520–541.

Д. А. Сахаров. Коллеги посоветовали мне сделать нечто вроде предисловия к сегодняшней дискуссии. Начну с определений. Центральным генератором паттерна (*central pattern generator*, CPG) называют нейронный ансамбль, члены которого совместно порождают (генерируют) моторную программу. Под моторной программой мы понимаем упорядоченную по времени и мишеням выходную активность ансамбля, которая служит командой для мышц. Получая команду, мышцы сокращаются и расслабляются в некоторой координированной последовательности, которая и есть моторный паттерн. Слово «паттерн» привычно английскому уху, но в русском языке оно туманно по смыслу и неблагозвучно...

О. Ю. Орлов. Можно заменить на «шаблон».

Д. А. Сахаров. Да, спасибо. Наглядный пример таких «шаблонов» — локомоторные аллюры: галоп, рысь, иноходь, шаг. Каждому моторному шаблону соответствует своя программа, каждой программе — свой генерирующий ансамбль, CPG. Часто CPG определяют как нейронную сеть, к этому привыкли. Корректней термин «нейронный ансамбль». Ведь понятие «сеть» подразумевает монтажную схему, т.е. синаптическую организацию. Но в действительности способ организации нейронов в паттерн-генерирующее сообщество недостаточно выяснен, об этом мы поговорим. Удобно работать с моторными ритмами, но поведенческие шаблоны не обязательно цикличны. Поэтому функцию центральных генераторов не следует сводить к генерации ритмов, как это иногда делают.

Интерес к нашему предмету обострялся всякий раз, когда плавное течение исследований оборачивалось событиями революционного характера. Так, долгими и безуспешными были попытки доказать, что поведенческий шаблон сохранится после полной деафферентации моторного центра. Лишь в 1960 г. случился удачный эксперимент на раке [53], а вслед за ним на саранче [84]. Именно эти две работы связывают с крушением рефлекторных представ-

лений [62]. Оптимисты шутят, что веру в рефлексы ныне сохранили только авторы медицинских руководств. Так или иначе, родилась нейроэтология — дисциплина, соединившая нерелефторный, этологический взгляд на природу поведения с методами клеточной физиологии.

Мощный импульс для своего развития нейроэтология получила в 1967 г., когда впервые удалось проанализировать нейронную основу центральной генерации поведенческого акта [82]. Прошли годы, и несколько групп нейроэтологов, не веря собственным глазам, обнаружили способность СРГ к реорганизации: генерировалась одна моторная программа, и вдруг теми же нейронами начинала генерироваться другая. В результате пошатнулась уверенность в том, что свойства нейронов, входящих в состав СРГ, и связи между этими нейронами стабильны [47].

Сегодняшний интерес к СРГ подогревается с разных сторон. Во-первых, его стимулируют исследования на теплокровных, в частности клеточный анализ центров вокализации у певчих птиц [44, 73]. Другую интригу рождает стремление вывести СРГ за рамки моторных систем. Достаточно упомянуть идею генераторов когнитивного паттерна (*cognitive pattern generators*) [48]. Предполагают, что дискретным когнитивным актам человека соответствуют нейронные ансамбли, устроенные наподобие моторных СРГ. Но есть ли уверенность в том, что мы понимаем, как устроены хотя бы самые простые СРГ моторных последовательностей? Такой уверенности нет, и это возвращает нас к модельным объектам нейроэтологии — улитке, пиявке, миноге.

Есть полезные обзоры, прямо или косвенно касающиеся СРГ [7, 30, 32, 50, 59, 66]. В ходе подготовки к сегодняшней дискуссии было отобрано несколько назревших вопросов, их заранее разослали потенциальным участникам. Первый вопрос формулируется так: экспрессия паттерна — это результат снятия с СРГ тормозного блока? Иными словами, выбор моторной программы — это результат последовательного растормаживания структур иерархической системы управления, как утверждают некоторые авторитеты [49]?

П. М. Балабан. Мне хочется привести пример из работ лаборатории физиологии движения Института физиологии им. И. П. Павлова. Там под руководством Юрия Петровича Герасименко исследуют больных с повреждениями спинного мозга — например, в результате травмы позвоночника. Удалось экспериментально доказать, что в спинном мозге человека имеется СРГ шагания, который в норме обеспечивает координированную выходную активность мотонейронов [41]. Однако вследствие разобщения связей между этим СРГ и моторными центрами головного мозга больные не могут ходить. У них также дегенерируют нисходящие системы (ретикуло-спинальная, рубро-спинальная, кортико-спинальная), которые вносят свой вклад в управление активностью СРГ. Лишенный супраспинального контроля, СРГ шагания бездействует.

Оказывается, если давать больным тоническое раздражение на дистальную часть спинного мозга (которая сохранена), то они начинают ходить. И если его давать постоянно, больные начинают вставать, ходить, управлять своими нижними конечностями. Тоническое раздражение — это не что-то конкретное, не сенсорный вход и не обратная связь. Просто постоянная стимуляция. И тоже было обсуждение: это растормаживание или, наоборот, активация?

Д. А. Сахаров. Нельзя ли интерпретировать тоническое раздражение как повышение концентрации чего-то?

П. М. Балабан. Обязательно, только это. Результаты опытов на спинализированных крысах позволяют думать, что при тонической стимуляции сохраненной части спинного мозга — например, через вживленные электроды — там идет повышение концентрации всех трех медиаторов моноаминергических систем — серотонина, дофамина и норадреналина [63]. Для меня это было даже странно в каком-то смысле, и для всех странно, что не нужен никакой сенсорный вход, не нужна обратная связь от мышц (она есть на уровне нижних конечностей), нужно только компенсировать управление сверху, которое, оказывается, осуществляется тонической сигнализацией. И человек, который лежал парализованный много лет, встает и может сделать несколько шагов. Вот к чему, так сказать, пришли. И уж если это так и на человеке, то можно выяснить в прямых экспериментах на крысах, активизируется ли там СРГ или с него снимается торможение.

Г. А. Павлова. Хочу напомнить предысторию. Уже давно в среднем мозге кошки была описана «локомоторная область», электрическая стимуляция которой с частотой 40 Гц вызывала координированную ходьбу [23]. Суть та же, что в работах, о которых говорил Павел Милославович, — тоническим стимулом можно включить генератор локомоторного ритма. И управляя силой стимула, можно управлять этой ритмикой: с медленной ходьбы перейти на рысь, потом запустить галоп. Выключение стимуляции останавливало локомоцию.

Позже координированную ходьбу кошки научились вызывать тоническим раздражением пирамид, понто-бульбарной «локомоторной полосы», «шагательной полосы» спинного мозга. Эти результаты подготовили базу для современных исследований, направленных на восстановление ходьбы у больных с травмой спинного мозга. Спинальный стимулятор, наподобие кардиостимулятора, но с тумблером ON/OFF, мог бы решить проблему.

Д. А. Сахаров. Я был аспирантом Х. С. Коштойнца еще до этих знаменитых работ, и уже тогда, в середине 1950-х гг., мне было велено смотреть, как влияет на локомоцию *количество* неспецифической афферентации. Не качество, не модальность, а именно количество. Коштойнец был тогда под сильным впечатлением от аргументов английских зоологов в пользу эндогенной генерации моторных ритмов у беспозвоночных. Такие идеи вынашивались

давно, они повлияли на содержание руководства Коштоянца по сравнительной нейрофизиологии [14]. В нем Коштоянец выдвинул гипотезу, что в основе поведенческих моторных циклов могут лежать метаболические циклы, интенсивность которых могла бы определяться количеством афферентации. Эта гипотеза и сегодня, я думаю, не потеряла актуальности.

Г.А. Павлова. Я рассказала о локомоторном генераторе, но и генератор чесания, тоже спинальный, можно запустить у обездвиженной кошки раздражением уха [40].

Д.А. Сахаров. Обездвиженной фармакологически?

Г.А. Павлова. Фармакологически, с помощью кураре. Все события происходят в центральной нервной системе: интернейроны взаимодействуют, мотонейроны работают, хотя их сигналы до мышц не доходят. И всё это приводит в действие неспецифической тонической стимуляцией.

Д.А. Сахаров. Иначе говоря, машинка для генерации моторного поведения имеется, но до поры бездействует. А потом вы даете тоническое раздражение, и машинка реализует свои потенции. Корректно ли сказать, что под действием неспецифической тонической стимуляции моторное поведение высвобождается?

Г.А. Павлова. А я не знаю! Когда мы что-то раздражаем... Не значит ли это, что у кошки что-то растормозилось?

В.Е. Дьяконова. Есть результаты экспериментов, которые позволяют назвать конкретные механизмы. Например, у наевшейся улитки заторможен генератор моторики радулы. При этом к запуску генератора ведет как изменение мотивации (голод), так и появление внешнего сигнала (пища). Как он запускается? Оказалось, что в обоих случаях через растормаживание, т.е. через торможение того нейрона, который своей активностью блокировал работу генератора [78]. Возможно, это общее правило.

Д.Д. Воронцов. Насколько уместно говорить о растормаживании и высвобождении, если мы рассматриваем генератор, плавающий в нейрохимическом «бульоне»? Само понятие «растормаживание» — оно из той области, где связи нарисованы стрелочками: возбуждение, торможение... Мы знаем, что реальность не соответствует схемам, нарисованным в системе жестких связей, и все-таки продолжаем пользоваться той терминологией. Вот добавляем в среду серотонин — это что? А если еще и дофамин? Ведь именно нечто подобное реально происходит в работе П. Мусиенко и соавторов, о которой говорил Павел Милославович [63]. Спинализированной крысе с тонической электростимуляцией нижней части спинного мозга вводят смесь моноаминергических веществ и получают такие параметры локомоции, которые близки к нормальным. Это что — возбуждение, торможение, растормаживание?

Д.А. Сахаров. Это синергии. Каждое из добавленных веществ оказывает синергичное действие на все чувствительные к нему мишени, и эффект

каждого вещества добавляется к эффектам остальных. Работа, ориентированная на клиническое приложение, заставляет переосмысливать теорию. Нам всё время мешает отставание понятийного аппарата от прогресса исследований.

О. Ю. Орлов. Моя позиция зоолога такова. Скажите, какую модель вы хотите проверить, и среди бесконечного многообразия животных найдется такое, которое будет иллюстрировать этот принцип. Возьмем фоторецепторы. Для зрения безразлично, будет ли в ответ на свет медиатор выделяться или, наоборот, прекратит выделяться. Нажать педаль газа либо отпустить педаль тормоза — результат сходен. То же можно сказать и о генераторе. Если генератор заработал, то неважно, растормозили его или запустили.

П. М. Балабан. Я принципиально не согласен с этой точкой зрения по очень простой причине. Обратимся к истокам: откуда взялось торможение? Оно взялось из простого физиологического правила. В каждый данный момент возможна только одна форма поведения (поведения в смысле движения). У той же улитки, если запускается пищевое поведение (оно может запуститься, может не запуститься), то оборонительное подторможено. Если запускается оборонительное, пищевое подторможено. Стопроцентно и безвариантно. При выборе поведения все остальные формы в той или иной степени подтормаживаются, поэтому они и не работают. Иначе бы они работали одновременно, а это невозможно с точки зрения физиологии движения. Поэтому торможение присутствует в любом генераторе выходных последовательностей, который ориентирован на выход. В сенсорике это отсутствует. Потому что сенсорика должна быть в состоянии готовности. Рецепторы могут модулироваться пороговыми, но не более. Этим сенсорика отличается от моторики. В моторике без участия торможения мы просто не можем ничего сделать, не будет на выходе чего-то единого. Отсюда всё остальное. Мне кажется, что без растормаживания невозможно организовать целенаправленное поведение. Но это, конечно, надо проверять специально.

О. Ю. Орлов. Но мы же можем одновременно жевать, разговаривать по телефону, что-то записывать или рисовать и слушать.

П. М. Балабан. Да, но если вы захотите свой палец (вот этот) одновременно и согнуть и разогнуть, знаете что произойдет? Все мышцы лопнут одновременно — настолько силен этот драйв. Такие опыты были сделаны на лягушке. Если одновременно, не очень сильно, активировать антагонистичные мышцы — и сгибатель, и разгибатель, то обе лопаются с треском, понимаете? Чтобы этого не было, есть торможение. Это физиология.

Ю. В. Панчин. По счастью, Шеррингтон придумал в свое время, как должно быть всё устроено, чтобы таких вещей не получалось. А я, возвращаясь к истории, просто хочу сказать, что первый, кто показал, что локомоция может работать ритмически без афферентов, был как раз Шеррингтон. У него

были работы, где он делал полную деафферентацию спинного мозга, отрезал все дорзальные корешки (не помню, как он там раздражал спинной мозг) и получил локомоцию. Это легенда, что Шеррингтон только цепные рефлексы придумал и не понимал про генераторы. Он самый первый на самом деле это сделал.

Д. А. Сахаров. Так ли? Мне кажется, что Шеррингтон таких опытов не делал, он лишь представил в 1911 г. к печати работу, автор которой, Грэм Браун, пришел к заключению, что для координированной локомоции существенны внутренние факторы ЦНС, а не проприоцептивные рефлексы [35]. Браун работал на кошке, перерезал задние корешки. Он чересчур обогнал свое время, его радикальные выводы остались без последствий, никто их не развил. Статью забыли, совсем не цитировали в руководствах и откопали только после 1960 г. В прижизненных переизданиях главной книги Шеррингтона [76], как мне кажется, безоговорочно доминировал рефлекторный взгляд.

Ю. В. Панчин. Точно, что я не Брауна имел в виду, но в какой статье Шеррингтона это было, не помню. Попробую еще поискать.

В. Е. Дьяконова. Давайте переформулируем вопрос: действительно ли генераторы исходно активны?

Д. Д. Воронцов. Исходно — это как? В чистом физиологическом растворе, без какой-либо химии? Такого не бывает.

Д. А. Сахаров. Я вынужден сказать банальность. Активность — это не бонус, а имманентное свойство живого.

В. Е. Дьяконова. Важно, что свойства могут меняться. Что в зависимости от «компаний», в которую попадают нейроны, они становятся иными.

Т. Л. Дьяконова. Это так на поверхностный взгляд. А если посмотреть глубже, увидим, что в состав генератора входят нейроны с фундаментально разными свойствами. В частности, имеются нейроны с эндогенной пачечной активностью, именно она является определяющей в формировании ритмического поведенческого паттерна. На мой взгляд, роль таких нейронов в работе генераторов обозначена недостаточно четко.

Д. А. Сахаров. Что генераторы составлены из нейронов, имеющих разные свойства, — с этим, по-моему, уже никто не спорит. Также общепризнано, что переформатирование генератора происходит вследствие изменения свойств нейронов. Разве не так? Был нейрон не пачечным, стал пачечным. Это сплошь да рядом.

Т. Л. Дьяконова. Я не совсем согласна. Эндогенная пачечная активность определяется исключительно свойствами электровозбудимой мембраны нейрона, ее способностью генерировать осцилляции мембранного потенциала, независимо от каких-либо нейрохимических факторов. Это свойство обусловлено генетически, оно сохраняется при полной изоляции нейрона и не зависит от того, в какую нейронную сеть включен нейрон. Эндогенный

пачечник всегда им остается, хотя может работать и в других режимах. Эндогенной пачечной активностью обладают лишь отдельные нейроны.

Д. А. Сахаров. Вы же сами демонстрировали обратное. Вот изолированный нейрон не был пачечником, а стал пачечником, когда вы ему дали смесь серотонина с энкефалином [8].

Т. Л. Дьяконова. Это не эндогенный пачечник. Он генерирует пачечную активность, вызванную воздействием нейрохимических факторов. Убрали эти факторы — пачки выключились.

Д. А. Сахаров. Убрать среду нельзя, ее можно только изменить. И она в самом деле постоянно меняется. Таковы реальные условия существования нейрона в генераторе, и не только в генераторе. Но, пожалуй, вы, Таисия Леонидовна, правы — не следует впадать в эйфорию по поводу изменчивости биофизических свойств нейрона. Очевидно, что изменчивость не беспредельна. У каждого индивидуального нейрона своя амплитуда изменчивости, своя норма реакции (так это, кажется, называется), и она, по-видимому, не может выйти за генетически детерминированный предел. Знакомый пачечник иногда молчит, иногда переходит на режим равномерной активности, а соседний мотонейрон ни при каких условиях не станет платовиком или пачечником.

Т. Л. Дьяконова. Здесь действительно следует сказать, что эндогенные осцилляции мембранного потенциала и эндогенная пачечная активность контролируются нейрохимией, в частности различные нейротрансмиттерные вещества могут изменять пачечную активность: менять частоту пачек, выключать их. Нейрохимические факторы могут влиять на работу эндогенного механизма генерации пачек, но не являются первопричиной его существования. В организации генераторов равно важными являются как способность определенных нейронов к эндогенной генерации пачечной активности, так и способность определенных нейрохимических факторов модулировать эту активность и, как следствие, контролировать поведенческий паттерн.

Ю. В. Панчин. Неожиданные новые представления о работе генераторов возникают благодаря использованию современной геномики. Я про один опыт хочу рассказать. Замечательная работа была опубликована недавно в *Nature* [26]. Сравнивая геномы разных пород лошадей, нашли мутацию, которая различается у животных, умеющих и не умеющих ходить иноходью. Такую мутацию сделали у мыши. И мышь теперь тоже ходит «иноходью». Это мутация в гене транскрипционного фактора каких-то конкретных интернейронов спинного мозга. Исследования этого гена и нейронов, в которых он экспрессирован, могут помочь в понимании устройства и механизмов работы центрального локомоторного генератора млекопитающих, включая человека.

А еще я понял, что из общих соображений я еще больший радикал, чем Дмитрий Антонович, для которого важно, что нейроны в генераторе связаны не классическими синапсами.

Д. А. Сахаров. Не совсем точно. Для меня важнее, что в генерации паттерна задействованы нейроны разных трансмиссивных фенотипов. В моем понимании, направленность связи закодирована в специфичности сигнальной молекулы. Сводить организацию генераторов к синаптическим связям — не получается по фактам (например, [42]), делить межнейронные взаимодействия на синаптические и экстраинаптические [24] — получается надуманно. Химическая сигнализация бывает в генераторе не только фазической, но и тонической, прямая контактная связь всегда в той или иной степени «объемна». Химические посредники работают во всем диапазоне условий [19].

Ю. В. Панчин. Один из выводов, который мы сделали, состоит в том, что вообще не важно, какие связи задействованы в генераторе, а важно, какими свойствами обладают ключевые одиночные нейроны различных генераторов. Для хорошо изученных центральных генераторов показано, что биофизические свойства нейронов (форма и длительность генерируемых ими потенциалов и частота их следования) точно настроены на параметры реального ритмического движения [27, 29, 68]. При движении крыла клиона активное возбуждение мышц длительностью около 100 мс следует с частотой 1–2 Гц. Изолированный локомоторный интернейрон, управляющий движениями крыла, работает точно так же. Он сам умеет генерировать электрические потенциалы длительностью около 100 мс с частотой 1–2 Гц. Не только изолированный мозг способен генерировать поведенческую ритмическую программу (центральный генератор фиктивного плавания), но и одиночный интернейрон. В каком-то смысле мы можем наблюдать «плавание» одиночного изолированного нейрона. Если рассмотреть ритмическую моторику радулы, где есть протракция и ретракция со своими временными параметрами, то и там тоже можно найти нейроны, которые после изоляции из ганглия будут вести себя так же, как в ганглии, сохраняя параметры протракторной или ретракторной фазы. Это «жевание одиночного нейрона». Генераторы делать легко. Проблемы, как мне кажется, были уже у старой (неверной) концепции, исходившей из того, что свойства всех нейронов примерно одинаковы и всё делается сложными связями этих нейронов. На самом деле нейроны очень разные. Один нейрон можно сравнить со сложной микросхемой, которая сама уже формирует сигнал с необходимыми параметрами. Если собрать сеть из микросхем, которые умеют делать почти всё, то потом их довольно просто связать, чтобы они синхронизовались или, наоборот, работали в противофазе. Мне кажется, что соотношение свойств и связей нейронов — это одна из основных идей в теории центральных генераторов.

Д. А. Сахаров. Замечательно, это тоже самосборка. Причем на уровне биофизики мембран. Но возникает вопрос: а как быть с генератором, который может работать в разных ритмах? Например, у клиона при круизном пла-

вании ритм не такой, как при интенсивном, охотничьем. Одиночный нейрон подстроен под каждый из них? У него два устойчивых ритмогенеза?

Ю. В. Панчин. Частота генерации сложных, настроенных на определенную задачу микросхем может контролироваться амплитудой управляющего сигнала, у специализированных интернейронов центральных генераторов тоническое изменение потенциала тоже приводит к изменению частоты работы этой клетки и всей системы. У клиона при интенсивном плавании подключаются еще две «микросхемы» с конкретными встроенными свойствами — высокопороговые вентральные интернейроны 8d и интернейроны типа 12. Хотя интернейроны 12 не имеют способности к самостоятельной генерации ритма, у них есть необычные биофизические свойства — способность генерировать платовые потенциалы. Тем самым и эти интернейроны замечательно «настроены» на выполнение своей функции — обеспечение четкого чередования фаз при работе генератора [31]. Мы знаем, что биофизические свойства нейрона можно изменять с помощью модуляторов. «Микросхемы» (отдельные специализированные нейроны) сложны не только потому, что могут создавать периодический сигнал заданной формы с частотой, регулируемой тоническими входами, но и потому, что целую «микросхему» можно перестраивать модулирующими входами. Конечно, без межнейронных связей вся система правильно работать не будет, но я хотел обратить внимание на то, что роль внутренних свойств нейронов очень велика и в значительной мере определяет параметры работы всей системы.

Т. Л. Дьяконова. В связи с вопросом о генерации разных ритмов одной популяцией нейронов или даже одним нейроном мне кажется важным коснуться темы мультирецепции. На дыхательном генераторе виноградной улитки мы изучали действие разных агонистов глутаматных рецепторов: NMDA, аспартата, каината, квисквалата. Все агонисты активировали ритм, но это были разные ритмы [9]. Возможно, разные рецепторы экспрессируются разными нейронами, и тогда каждый агонист может активировать свою субпопуляцию клеток-мишеней. Но существует и другое возможное объяснение: мультирецепция представлена в одном нейроне, и тот же глутамат в разных концентрациях активирует разные типы рецепторов. Или в зависимости от каких-то предшествующих событий сам нейрон меняет экспрессию рецепторов. И не только предшествующие события, но даже присутствие других нейроактивных веществ способно менять настройку рецепторов клетки. Так, например, мы показали на тех же «дыхательных» нейронах виноградной улитки, что в присутствии оксида азота (NO) тормозный ответ на глутамат меняется на возбуждающий [10]. Время такой трансформации обычно занимает 10–15 мин. Затем сходный феномен был найден на нейронах пищевого генератора прудовика. В последнем случае зависимость ответа нейрона на глутамат от уровня NO была показана и на полностью изолированных клетках [42]. Здесь

же было показано, что влияние глутамата на фоне NO на генерацию ритма в ЦНС имитируется NMDA, и наоборот: антагонисты NMDA его полностью снимают [11]. Отсюда можно заключить, что множественность рецепторов к одному трансмисмиттеру может быть использована и в эндогенных условиях для подстройки и перестройки ритмов, генерируемых одними и теми же нейронами. Здесь важно, что перестраивать сложный ритм можно, просто перенастраивая чувствительность рецепторов к одному-единственному нейротрансмисмиттеру.

В. Е. Дьяконова. Мне кажется, есть смысл начать с чистого листа и принять гипотезу, что имеется некоторый клеточный пул, который в зависимости от химической среды самоорганизуется в ансамбли разной конфигурации. Возможно, что в таком виде идея многофункционального генератора приобретет универсальный характер.

Д. А. Сахаров. Остается добавить, что возможности такой самоорганизации чем-то ограничены. Чем? Это актуальный вопрос, он назрел. Все накопленные знания о реальных генераторах свидетельствуют, что стабильные конфигурации единичны. Впечатление, что здесь работает какой-то механизм дискретизации.

О. Ю. Орлов. Всегда ли альтернативные формы поведения строго альтернативны? В этологии есть понятие «смешанное поведение». Например, в брачный период самец травяной лягушки реагирует на красную бусину, как на самку. Подбирается, прижимает горлышком, обхватывает лапками. А когда кончается брачный сезон, он на это реагирует, как на пищевой объект. Подходит, прыгает, разевает рот, выбрасывает язык. Но есть очень краткий промежуточный период, когда самец одновременно обхватывает лапками и выбрасывает язык. Смешанное поведение может представлять интерес как предмет исследования.

В. Е. Дьяконова. Наверно, смешанное поведение выражает нестабильность системы, еще не нашедшей устойчивого состояния. На одной недавней конференции Р. М. Харрис-Варрик, известный по работам на стоматогастрическом генераторе ракообразных, показывал нечто подобное на мышах. В их локомоции бывает переходный момент, когда это уже не рысь, но еще не галоп [85] (см. также [39]). «Подходят ко мне люди, — рассказывал Харрис-Варрик, — и удивляются: где же у вас генератор? А я им говорю: да нет у меня генератора, какая ситуация — такая генерация». Это всё в пользу представления, что мы имеем дело с одной и той же нейронной популяцией, которая претерпевает перестройку, пытается определиться, выбирает, скажем так, из нескольких возможных конфигураций (например, [38, 61]). Есть устойчивые состояния и есть переходные. Иногда происходит какой-то сбой, переход затягивается, это позволяет наблюдать нейронные корреляты переходных состояний.

Т. А. Коршунова. Все-таки не следует смешивать два разных случая. Одно дело — переключение с рыси на галоп. При смене аллюров, возможно, работает один кластер нейронов, один генератор, внутри которого изменяются взаимодействия. И совсем другое дело — переключение от полового к пищевому поведению. Тут работают разные нейронные ансамбли. Они могут работать в противофазе — когда растормаживается один, тормозится другой. А описанный сбой в поведении, возможно, наблюдается тогда, когда один из генераторов еще не заторможен, а другой уже активирован, т. е. работают оба одновременно.

Д. А. Сахаров. В примере с галопирующей мышью остается элемент неясности: до сих пор строго не показано, что у млекопитающих разные аллюры — это разные конфигурации одного генератора. Хорошо изучены объекты попроще, например локомоторный генератор клиона, — спасибо некоторым участникам нашей дискуссии и остальным членам этого замечательного коллектива [28, 30, 67]. Я сам наблюдал, как нейроны изолированного педального генератора клиона при добавлении в чашечку предшественника серотонина переходят от круизного плавания к охотничьему [13]. Это впечатляющее зрелище. Но никем не доказано, что таково общее правило. Теоретически выбор аллюра может быть и выбором между разными генераторами. И рекрутирование нейронов одного генератора другим тоже возможно [61]. Не это кажется важным. Существенно, что во всех этих случаях механизм поведенческого выбора может быть единым. Варвара Евгеньевна озвучила его формулу: имеется некоторый клеточный пул, который в зависимости от химической среды самоорганизуется в ансамбли разной конфигурации. О самоорганизации ансамблей говорил и Юрий Валентинович. Это фундаментальное, к самоорганизации непременно надо вернуться. А пока расскажу поучительную историю о том, как пытались разобраться в механизме локомоторного выбора у пиявки.

Если пиявку, сидящую на стенке аквариума, ткнуть палочкой, она может обидеться и удалиться. Но ее локомоторный выбор оказался непредсказуем. Может уйти, шагая по субстрату, а может и уплыть. Изолированная нервная цепочка так же непредсказуемо выбирает между фиктивным шаганием и фиктивным плаванием. Это большой цикл работ американских коллег, опиравшихся на традиционные представления о генераторе как синаптически организованной нейронной сети [46, 59]. Картируя идентифицируемые нейроны, нашли триггер плавания. Раздражаешь этот нейрон — изолированная цепочка «плывет». Решили: значит, где-то есть и триггерный нейрон шагания. Сидели еще десяток лет, работали, работали — оказалось, что триггер плавания может вызвать и шагание, и опять же непредсказуемо. Ужесточили технику, стали делать одновременную фоторегистрацию сотен нейронов, чтобы найти тот, который раньше других знает, пойдет пиявка или поплывет.

Нашли [34]. Но опять же непонятно, почему он это знает. Всё разрешилось самым неожиданным образом. В дочернем коллективе пиявочников обнаружили, что если в раствор с изолированным препаратом ЦНС добавить чуть-чуть дофамина, то всегда, в 100 % проб стимуляция вызовет шагание [71]. Мы задолго до того получали похожие результаты на клионе и тогда же пришли к заключению, что выбор между двумя способами локомоции зависит от баланса между серотониновым и дофаминовым тонусом [20, 57]. Это может быть общим принципом управления: выбор между устойчивыми состояниями системы определяется балансом тонических активностей нейротрансмиттерных веществ. Предполагается соучастие всех нейроактивных факторов среды в механизме управления и влияние каждого из них на множественные мишени, от ионных каналов до клеточных рецепторов. Трансмиттеры здесь уже не транзиттеры.

Вопрос, Е. И. Родионова. Но ведь их баланс тоже от чего-то зависит?

Д. А. Сахаров. Естественно, в том числе от общей сенсорной ситуации.

Несколько голосов одновременно.

Вопрос, Е. М. Максимова. А почему вы говорите, что серотонин и дофамин в этом случае не транзиттеры?

Д. А. Сахаров. В нейротрансмиссию изначально, исторически вкладывался четкий смысл — передача нервного импульса. Считалось, что импульс бежит по рефлекторной дуге, перескакивая с клетки на клетку. Так уже никто не думает, но в сознании осталось: транзиттер — передатчик, он выделяется, чтобы соединить быстрые электрогенезы пресинаптической и постсинаптической клеток. А здесь, в нашей реальности, у так называемого транзиттера богатый ассортимент мишеней и функций. Есть быстрые, преходящие эффекты, но есть и стационарные. Термин не должен замораживать голову, так мне кажется.

Вопрос, В. А. Бастаков. Поясните, пожалуйста, что такое триггерный нейрон.

Д. А. Сахаров. Это, в общем, то же, что командный нейрон. Иногда термин переименовывают, чтобы сделать себя как бы первооткрывателями.

О. Ю. Орлов. Небольшой комментарий к ситуации с дофамином, добавление которого сделало поведенческий выбор пиявки определенным. Мы приучены к концепции полного детерминизма во всем, но не все с этим согласны. При достаточно высоком уровне сложности системы, при каком-то большом числе элементов, составляющих сложную систему, начинается то, что называют «упорядоченный хаос». Вопрос о детерминированности повисает в воздухе. До того, как система перешла в устойчивое состояние под влиянием дофамина, она могла быть такой, что никакой глубокий анализ не выявил бы «самого верхнего» уровня управления. Сказанное может относиться к когнитивным механизмам.

Д.А. Сахаров. В отношении когнитивных механизмов стоящий перед нами вопрос достаточно прост: можно ли считать центральный генератор моторного паттерна реализацией некоторого общего принципа объединения нейронов в систему для решения общей задачи? А что такое для ансамбля нейронов решение общей задачи? Это осмысленная выходная последовательность, т.е. активность выходных нейронов, упорядоченная по времени и мишеням. Правильно? И если это действительно найденный природой общий принцип коллективного поведения нейронов, то тогда он может быть применен в отношении генерации когнитивных последовательностей. Кто-нибудь хочет по этому поводу высказаться?

Ю.В. Панчин. Если вы думаете о том, что ритмические генераторы, используемые в когнитивных функциях (если они там используются, а наверно, используются), похожи на простые генераторы ритмических движений (локомоции, чесания и т.д.) и работают на тех же принципах, то я с вами согласен. Впрочем, не ясно, как может быть иначе.

Д.А. Сахаров. Иначе может быть, если между нейроном и макроструктурой мозга нет единиц промежуточного уровня — ансамблей. Есть ли ансамбли в коре мозжечка? Я об этом не слышал. Однако посмотрим на гиппокамп. В нем тоже, как в мозжечке, есть отделы, есть слои и есть индивидуальные нейроны. Так вот, между единицей низшего уровня (нейроном) и анатомической структурой высокого порядка может существовать промежуточный уровень организации — ансамбль. Работы Дьёрдя Бужаки показывают, что в гиппокампе наблюдаются блуждающие по коре дискретные субпопуляции нейронов. Мне показалось значимым, что это направление исследований гиппокампа возникло благодаря сотрудничеству Бужаки с Тэдом Буллоком, классиком нейробиологии беспозвоночных [36]. Возможно прямое заимствование идеи ансамбля. Теоретически на этом дискретном уровне субпопуляция нейронов гиппокампа может совместными усилиями вырабатывать упорядоченную выходную активность так же, как это делает генератор моторного паттерна у беспозвоночных.

В.Е. Дьяконова. Да, согласно Бужаки, положение животного в пространстве кодируется не активностью какого-то нейрона, а всегда определенной популяцией активных клеток и соотношением интенсивностей их разрядов [37]. При перемещении животного на тредбане плавно меняется распределение активностей нейронов, а затем и состав популяции за счет полного выключения одного из нейронов или включения ранее молчащей клетки. Предполагается, что это общий принцип кодировки, реализуемый и в других отделах мозга. Есть ли здесь что-то общее с моторным генератором беспозвоночных? Безусловно. В обоих случаях нейроны образуют ансамбль. К тому же нейроны моторного генератора тоже иногда демонстрируют очень плавные переходы, чем-то похожие на плавную эволюцию ансамбля в схеме Бужаки.

Д. А. Сахаров. От ансамблей Бужаки совсем, я бы сказал, близко до представлений Энн Грэйбил о генераторе когнитивных паттернов [48]. У Грэйбил большой собственный опыт нейрофизиолога — она изучала, как у млекопитающих делаются моторные навыки. Грэйбил опирается на фундаментальную близость моторных навыков и когнитивных паттернов: и то и другое — закрепление индивидуального опыта, та же нейрохимия с участием тех же подкорковых структур. Это предметные аргументы.

В. Е. Дьяконова. До тех пор, пока мы считали, что моторные генераторы — вещь абсолютно врожденная и заданная, между ними и когнитивными функциями не было ничего общего. Как только мы прониклись представлением о генераторе как о квазистабильной системе, сразу стало интересней. Стало понятно, что здесь может быть общая основа. Несчастный случай, животное теряет конечность — и генератор локомоции перестраивается, обеспечивая адекватную моторную команду. Пропась между генератором стереотипных движений и гипотетическим когнитивным ансамблем, сформировавшимся в индивидуальном онтогенезе, уже не кажется такой большой. Понять механизм формирования функционального ансамбля из исходно разрозненных клеток — это полдела. Главной проблемой в обоих случаях будет понять механизм формирования устойчивого функционального состояния нейронной популяции. Понять природу этой устойчивости. Как к ней подобраться, как изучать?

Примером возможного подхода мне показалась работа, выполненная на бактериях [60]. Изучали зависимость интенсивности свечения бактерий от концентрации двух факторов, которые они сами выделяют. При трехмерном представлении полученных результатов видно, что есть устойчивые состояния и переходы между ними. Устойчивые состояния характеризуются тем, что изменение концентраций обоих факторов в определенных пределах не изменяет интенсивности свечения. За пределами этих концентрационных областей, напротив, происходит резкое изменение свечения при относительно небольшом изменении концентрации.

Мне кажется, что подобным образом могут формироваться и устойчивые состояния нейронных ансамблей. Однако до сих пор, когда мы говорили о каких-то стабильных состояниях генераторов, мы имели в виду более грубые, качественные изменения химической среды: при дофамине у нас такой генератор, при серотонине — другой. До сих пор у нас нет хорошей картинки для изменения состояния генератора при изменении концентраций нейротрансмиттеров. Есть некоторые косвенные доказательства, например последняя работа Г. Н. Орловского с коллегами на миноге, где они получают разные паттерны локомоции в зависимости от силы стимуляции [52]. Раньше было известно, что у черепахи можно получить разную локомоцию, когда ее почешешь в разных местах (например, [32]). А здесь, у миноги, меняли только ин-

тенсивность стимула и получали разные формы локомоции. Возможно, этот эффект реализуется за счет изменения концентрации одного и того же нейротрансммиттера, а разная концентрация формирует разные функциональные ансамбли.

Ю. В. Панчин. Об этом мы вроде бы уже говорили.

В. Е. Дьяконова. Я акцентирую внимание на том, что меняется только сила стимула. Значит, это может быть изменение концентрации. Хотя не исключено, что может меняться и качественный состав «коктейля».

Д. А. Сахаров. Насколько я знаю, у наших друзей психологов есть принципиальные возражения против идеи считать центральный генератор простых моторных паттернов неким прообразом того, что делается в когнитивной сфере. Мария Вячеславовна?

М. В. Фаликман. Для начала мне хотелось бы немного уточнить термины. С одной стороны, мы постоянно говорим о нейронном ансамбле, клеточном ансамбле, механизмах функционирования этого ансамбля, а с другой — о генераторе паттерна как об ансамбле, который генерирует целостную и вполне определенную поведенческую команду, программу, в свою очередь реализующую некоторый поведенческий акт. При этом мы предполагаем, что есть эффектор или эффекторы, которые занимаются осуществлением сгенерированной команды. С познанием проблема в том, что эффектора нет. Мы в свое время лет десять занимались анализом возможности приложения теории уровней построения двигательного акта Бернштейна к объяснению процессов восприятия и внимания. Проблема та же — нет эффектора. Теория прекрасно работает на глазодвигательных задачах восприятия [3], но очень плохо работает на задачах, не требующих движения глаз [21]. Попробую пояснить, в чем я вижу сходство механизмов познания и понятия центрального генератора паттерна и в чем вижу различия. Есть важное ключевое слово — научение. В познании мы говорим о когнитивном научении, о перцептивном научении. Почему это важно? Потому что в процессе научения мы стремимся к формированию некоторого устойчивого познавательного акта, перцептивного акта распознавания, различения. Например, мы учим мышь различать высокочастотную и низкочастотную синусоидальную решетку, в конечном итоге стремясь к автоматизации этого процесса. Да, возможно, в результате процесса научения формируется именно такой клеточный ансамбль, который будет давать на выходе целостную команду, ведущую к искомому различению. Но в большинстве случаев познание устроено не так. Даже отдельный акт восприятия неизвестно куда может привести. Типичный пример — это знаменитые двойственные изображения (когда на одной картинке можно увидеть жену или тещу), и мы не всегда можем предсказать, что увидит наблюдатель. С мышлением в этом плане дело обстоит еще хуже. «Паттерн» по определению устойчив, воспроизводим. Принципиальная особенность

мышления — его продуктивный характер, создание чего-то, чего в системе по определению нет. Если поведенческий акт — это некоторая *структура*, то мышление — *переструктурирование*, создание нового, пусть на основе имеющихся в наличии паттернов, в ответ на поставленную задачу (иначе говоря, некоторое противоречие, рассогласование цели и условий, в которых нужно достигнуть эту цель). Мыслительная задача может быть решена, а может быть вообще не решена — мы не знаем, куда мы идем. Я не представляю, каким образом на языке именно генератора паттерна, т. е. некоторой стремящейся к устойчивости цепочки, можно описать мыслительный акт. Мне симпатична теория происхождения мышления из подготовительной фазы действия, которая в ходе эволюции психики обретает самостоятельность. Когда поведение не приводит к искомому результату, когда поведенческая цепочка, которую можно запустить и развернуть, не дает того, чего мы хотим, мы начинаем осуществлять некоторые подготовительные операции сначала в развернутой форме, потом в свернутой форме, которые впоследствии могут привести, а могут не привести к результату. Собственно, здесь я вижу различия. То есть понятие центрального паттерна как механизма, формирующегося в результате научения, — я с этим полностью соглашусь. Понятие нейронного ансамбля как механизма любого познавательного акта — с этим я тоже полностью соглашусь. С чем я не могу согласиться — это со сведением всех без исключения когнитивных процессов, всего познания к научению.

Д. А. Сахаров. Убедителен ли пример с двойственным изображением, когда мы не можем предсказать, жену или тещу увидит наблюдатель? Это можно описать как выбор между центральным паттерном для жены и центральным паттерном для тещи. Выбор, который сделать трудно ввиду неопределенности условий, но все-таки приходится его делать, и он происходит. Наверно, пиявка тоже как бы терзается — то ли плыть, то ли шагать. Но приходится выбирать между доступными ей устойчивыми состояниями. Так и здесь: есть устойчивый образ тещи и устойчивый образ жены. И тогда ситуация выбора та же, которая стоит перед пиявкой. Почему бы нет?

М. В. Фаликман. Проблема в том, что у человека этот выбор обычно осуществляется путем поиска признаков, соответствующих той или иной интерпретации. Он их активно ищет. Интересный вопрос — можно ли биохимически навязать этот выбор?

Несколько голосов одновременно.

М. В. Фаликман. Вся психология мышления — это сравнение ситуаций, когда человек может решить задачу и когда человек не может решить задачу. Вполне возможны случаи, когда результат достигнут не будет. Меня что смущает в понятии центрального генератора паттерна — это то, что познание не всегда паттернизируется. Там, где мы имеем дело со сферой научения, всё здорово.

Д. А. Сахаров. Но и движения не всегда паттернизируются, есть промежуточные состояния.

М. В. Фаликман. У движения есть эффектор.

Д. А. Сахаров. Фонема, слово — это же не мешанина, это все-таки структурированные последовательности, дискретные единицы, паттерны.

М. В. Фаликман. Это всё усвоенное. Это результат научения — возможно, даже статистического. Конечно, мы можем говорить о сходстве механизмов. Но только когда поведенческий акт уже сложился и может быть высвобожден. Собственно говоря, пример, который для меня отстоит от понятия генератора паттерна наиболее далеко (причем в поведении как животных, так и человека), — это так называемая инсайтная задача [4]. Задача, которая решается через переструктурирование ситуации. Когда обезьяна сидит в клетке, хочет яблоко достать, а дотянуться не может. Яблоко слишком далеко, лапа слишком короткая, т. е. ситуация носит характер познавательного конфликта, содержит в себе противоречие между целью и условиями ее достижения. Нужно что-то делать. Одна обезьяна будет прыгать, бить себя в грудь, громко кричать. Другая сообразит (это ключевой момент), что нужно удлинить конечность.

Вопрос, В. А. Бастаков. А не получится это у нее случайно? Я не вижу здесь точного места для слова «сообразить».

О. Ю. Орлов. В том, что было сказано, есть важная конструктивная составляющая: некоторые сложные действия могут включать элементы поведения, которые не доведены ни до какого действия. В способности именно таких (мысленных) действий может состоять отличие «сложного» поведения от «простого». Когда мы говорим о вороне, что она «достаточно умна», то подразумеваем, что тут строится внутренняя модель ситуации (кажется, никто против этого не возражает). Для сравнения возьмем лягушку (или любого из моллюсков) как модель, у которой нет никакого опережающего моделирования внешней ситуации. Есть только жесткие генераторы, активность которых может микшироваться. Есть разные виды поведения, в которых участвуют неизбежно одни и те же лапки, а бывает даже и смешанное поведение. Но всё равно это не тот случай, когда строится внутренняя модель, в которой могут быть просчитаны (сопоставлены) варианты действий, и можно отвергнуть какой-то из вариантов. Проблема в том, что неизвестно, как решается задача, которую нельзя решить простым перебором, даже если есть «внутренняя модель». А живым мозгом даже лягушки она решается — какими-то внутренними действиями на некотором нервном субстрате.

Несколько голосов одновременно.

М. В. Фаликман. Это та самая подготовительная фаза, назовем ее словом «модель», назовем ее словом «репрезентация».

Д. А. Сахаров. Тут Дмитрий Дмитриевич улыбается, слушая о внутренних моделях. Мне кажется, он расскажет нам о том, чем занимается вместе

с Дмитрием Николаевичем Лапшиным и насколько их результаты близки к этим суждениям.

Д. Д. Воронцов. Они действительно близки. Но, учитывая высокую концентрацию сенсорщиков в аудитории, я отложил этот вопрос на тот момент, когда мы окончательно покончим с моторикой и примем решение.

Д. А. Сахаров. Покончить мы ни с чем не сможем. Наша цель понять, что делать дальше. Как работать, чтобы прояснить ситуацию.

М. В. Фаликман. Когда есть моторная периферия, тогда вроде бы нет вопросов. А что делать, когда не совсем понятно, что такое эта периферия? Перелицовывая рефлекторное кольцо Бернштейна, пытаются обойтись допущением, что эффектором является та самая репрезентация (или «схема», как ее обозначают в психологии памяти и в компьютерных науках), на основе которой строится образ объекта или образ ситуации. Всё равно не очень получается. Смущает идея разворачивания некоторого целостного процесса, ведущего к некоторому конкретному результату, в то время как в познании результат не гарантирован и определяется еще множеством других факторов. Это несомненно ансамбли, но у меня такое впечатление, что ансамбли намного усложнились по сравнению с тем, что мы обозначаем как СРГ.

В. Е. Дьяконова. По-моему, у нас в ходе дискуссии оказалась неоправданно завышенной роль эффекторной компоненты. На самом деле, центральный генератор — это как раз такая популяция нейронов, которая может упорядоченно функционировать независимо от эффектора. Я думаю, такая независимость впервые в ходе эволюции нервной системы реализовалась именно в генераторах моторных паттернов. Это можно наблюдать в эксперименте хотя бы на той же улитке. Мы часто видим, что мотонейроны не работают, они гиперполяризованы, а генератор работает. То есть центральный генератор, состоящий из одних интернейронов, действительно можно рассматривать как эволюционный предшественник функциональных клеточных ансамблей, генерирующих упорядоченную выходную активность независимо от периферии — как сенсорной, так и моторной. Он тянет на предшественника.

М. В. Фаликман. Я специально почитала Энн Грэйбил, которая предложила понятие генератора когнитивных паттернов [48]. У меня два впечатления. Что она, во-первых, прямо переносит: анализирует двигательные акты, а потом говорит — «и так же всё устроено в познании», что тянет в лучшем случае на метафору. Во-вторых, у меня сложилось стойкое впечатление, что для нее это способ втянуть сенсорику обратно в генераторы, потому что она то и дело подчеркивает, что, если мы допустим существование когнитивных генераторов, они нам дадут нужную информацию для того, чтобы обработать то, что происходит в среде, и запустить моторику. Попросту говоря, фактически мы откатываемся туда, откуда ушли.

Д. А. Сахаров. Все-таки предлагаю вернуться к простому вопросу, от которого мы несколько удалились. Имеются центральные генераторы моторных паттернов беспозвоночных. Выражен ли в их организации некий универсальный принцип, который может быть использован мозгом для решения немоторных задач? Не любых задач, об этом речи нет. Но хотя бы некоторых. Дмитрий Дмитриевич?

Д. Д. Воронцов. Я хотел бы начать с формулировки гипотезы, общий смысл которой в том, что обработка информации, поступающей от органов чувств, устроена сходно с формированием моторных паттернов, о которых мы говорили до сих пор. Другими словами, что в основе обеих систем (сенсорной и моторной) лежат центральные генераторы.

При обработке сенсорной информации нервная система решает задачу узнавания, т. е. выделения из общего, довольно насыщенного сенсорного потока отдельных сигналов, по какой-то причине являющихся более важными для организма. Иными словами, мозг обращает внимание на отдельные сигналы, временно игнорируя прочие. Проблема узнавания в том, что различные сигналы в общем потоке никак заранее не размечены и не разделены, но отличаются друг от друга по нескольким параметрам: например, по тону и временной последовательности для слуха, по цвету и форме для зрения и т. д.

Данная гипотеза отталкивается от теории работы мозга, выдвинутой в 2005 г. Джеффом Хокинзом [51]. Приведу здесь одно утверждение из его книги, которое может оказаться важным для понимания изложенного ниже: «Мозг — это черный ящик, не имеющий иного представления о внешнем мире, кроме упорядоченных во времени паттернов на его входных волокнах. Наше представление о мире выстраивается только из этих паттернов»

Д. А. Сахаров. Применимо ли это представление к неупорядоченным внешним сигналам — не только к зрению и слуху, а, например, к обонянию?

Д. Д. Воронцов. Не только применимо, но, возможно, именно в обонятельной системе вся механика работы с паттернами и была первоначально придумана. Ведь эта система изначально предназначена распознавать множество сигналов. Есть работы, предполагающие наличие в обонятельной системе динамической модели сигнала, соответствующего ожидаемому запаху [45].

Основное положение предлагаемой гипотезы состоит в том, что для выделения интересующего мозг сигнала мозгу требуется сформировать внутренний образ этого сигнала — иными словами, некоторый паттерн, который будет сравниваться с информацией, поступающей в мозг от органов чувств. Этот внутренний образ или паттерн и является продуктом центрального генератора. Фактически мозг таким образом решает задачу предсказания появления определенного сигнала и путем сравнения результатов предсказания с реальным сигналом опознает этот сигнал. Дабы избежать терминологиче-

ской путаницы, следует определить понятие «паттерн», неоднократно используемое здесь и далее. Под паттерном я понимаю организованную во времени активность нейрона или ансамбля нейронов, выраженную спайковыми разрядами или локальными изменениями потенциала и колебаниями концентрации нейромедиатора. В случае рецепторов, реагирующих на сигналы из внешней среды, паттерном будет их активность, возникающая в результате восприятия и преобразования внешнего сигнала.

Есть несколько возможных следствий из предложенной мной гипотезы, которые можно проверить на практике. Одно из них заключается в том, что нервная система будет склонна иначе реагировать на периодические сигналы по сравнению с одиночными либо следующими не периодически — по той причине, что мозгу должно быть проще предсказать появление каждого следующего сигнала в равнопериодической последовательности. Очень важно, что наблюдаемые эффекты не должны сводиться к простому привыканию.

От формулировки гипотезы я перейду к результатам экспериментов Д. Н. Лапшина [15]. На мой взгляд, эти данные неплохо подтверждают изложенную гипотезу, демонстрируя по косвенным признакам работу центрального сенсорного генератора.

Схема опыта выглядит так: на слуховые нейроны, рецепторы уха, мы подаем звуковые сигналы через равные интервалы времени. Регистрируя активность нервной системы, мы видим, как слуховые нейроны отвечают на наши стимулы. Такой опыт и его результат не представляют собой ничего нового. Затем мы немного усложняем ситуацию: вместо одной серии периодических сигналов мы подаем две серии, причем так, чтобы их периоды не были кратными. Стимулы в двух сериях совершенно одинаковы по громкости и тону, отличаются только периоды их следования.

Здесь по-прежнему нет ничего нового, на рецепторах мы увидим простую сумму ответов на два стимула. Затем рецепторы передают эту информацию в мозг для дальнейшей обработки, мы идем вслед и регистрируем ответ слуховых интернейронов. Мы делаем это почти вслепую, не зная заранее, какой порядковый номер в цепи обработки сигнала занимает регистрируемый нами нейрон. И вот на интернейронах мы получаем принципиально другую и гораздо более интересную картину. Например, при включении второй серии стимулов на фоне уже какое-то время звучавшей первой серии нейрон начинает реагировать на вторую серию, игнорируя первую, на которую он отвечал до этого. Как это можно описать в других терминах?

Система слышала первый звук, потом на его фоне появился второй. Для нее это нечто новое! Она выключает всё, что касалось первого, и начинает заниматься только вторым. Возможны и другие варианты ответов интернейронов, например когда ответ на первую серию стимулов при включении второй не пропадает, но начинает модулировать ответы на вторую серию.

Д. А. Сахаров. Это какой объект?

Д. Н. Лапшин. Бабочка-совка. У нее около двадцати слуховых интернейронов.

Д. Д. Воронцов. В качестве резюме — интерпретация данных: сравнительно простая система, построенная на малом числе нейронов, формирует внутренние представления о стимулах (паттерны) и синхронизирует эти паттерны с каждым из стимулов, чтобы иметь возможность обрабатывать их порознь.

П. М. Балабан. Судя по всему, эти эффекты можно объяснить рефрактерностью нейронов, их биофизическими свойствами, и тогда никакого принятия решения не нужно, достаточно более простого объяснения.

Д. Д. Воронцов. Рефрактерность не проходит по той причине, что стимулы, как я говорил, одинаковые по всем параметрам. Кроме того, на первичных рецепторах, от которых информация поступает на интернейроны, рефрактерность не наблюдается.

М. В. Фаликман. При чем здесь эндогенные генераторы? Что генерируется, что высвобождается? Это не будет вниманием, это опять будет научение.

Ю. В. Панчин. При чем генераторы — понятно. Идея состоит в том, что задается некий ритм, и нейроны его отслеживают. Затем дают второй ритм, и система может отличить его от первого, притом что параметры стимулов одинаковы. Возникший в системе генератор «знает», что следующий стимул будет тогда-то и тогда-то. Следует ли этот вывод из результатов, я не берусь сказать. Нужно найти нейрон, который сработает тогда, когда должен был бы возникнуть очередной стимул, но без этого стимула.

Д. Д. Воронцов. Такое наблюдение было. Главное не это: функция, которая представляет собой модель сигнала, — аналоговая, не спайковая. Она видна на уровне внутриклеточного отведения. Подавление ответа на один из стимулов в смеси двух серий начинается до появления второго. Это означает, что зона подавления сформировалась еще во время предыдущего периода стимуляции. Задержка такого отставленного подавления соизмерима со временем следования пульсов, 50 мс, поэтому про рефрактерность здесь речь не идет.

Д. А. Сахаров. Переформулирую сказанное: внешний мир посылает нам разные сигналы. Но на входе в центральную нервную систему существует конечное число уже заготовленных ответов, и мы выбираем из внешнего мира тот сигнал, который адекватен заготовке. Кроме того, мы, разумеется, можем обучаться выделять новые сигналы.

Д. Д. Воронцов. Я иллюстрировал гипотезу на примере слуха, это наиболее простой и наглядный сигнал, уже развернутый во времени. На самом деле это прекрасно должно работать для любых модальностей. С момента, когда сигнал прошел рецепторы, мозг имеет дело только с паттерном, это уже не

свет, не звук, не запах, это паттерн — во всех случаях. Нейроны друг другу ничего, кроме паттерна, не передают.

Д. А. Сахаров. Мне кажется, слово «паттерн» нас запутывает, неправильно говорить, что паттерны существуют уже на входе. Если мы исходим из того, что вход высвобождает паттерны, сложившиеся в центральной нервной системе, то уже не важно, как физически представлена активность входов.

Д. Д. Воронцов. Разумеется, у нас не на самом входе стоит генератор. Но то, что приходит с рецептора, нужно с чем-то сравнить. Должен быть некий набор паттернов...

О. Ю. Орлов. Да, когда мы слушаем речь, это не любой набор звуков, это речь, мы слова воспринимаем.

М. В. Фаликман. Система памяти, набор картинок.

Д. Д. Воронцов. Система памяти. Или, если вернемся к генераторам, набор ансамблей, которые способны генерировать паттерны, научились или исходно умели. Нужно что-то, что нам сгенерирует весь набор паттернов, с чем мы будем сравнивать сигнал. Нужен некий активный источник этих паттернов. Приходящий сенсорный сигнал высвобождает эти паттерны, генерируемые внутри, и путем сравнения с ними мы определяем, что за сигнал пришел. Я хотел бы пойти чуть дальше и сказать, что другого способа определить пришедший сигнал, отличить его от других сигналов, скорее всего, просто нет. Это мое личное мнение, всё в рамках гипотезы, которую можно доказывать, можно опровергать.

В. Е. Дьяконова. Чем это отличается от эфферентной копии?

Д. Д. Воронцов. Эфферентная копия — это то, что завязано на собственную моторику животного.

Д. А. Сахаров. У нас осталось несколько вопросов, которые были сформулированы заранее. Как развиваются центральные генераторы в онтогенезе? Рождаются ли они целиком? Я не говорю про те генераторы, которые образуются путем научения, это добавление к врожденным. Но даже простые генераторы моторных последовательностей — есть ли какие-то закономерности в их онтогенетическом развитии? Игорь Сергеевич.

И. С. Захаров. Уже звучал вопрос: что значит для формирования генератора паттерна сенсорики? Есть очень красивая серия работ — современная молекулярная нейробиология — на личинке дрозофилы. Есть у личинки примитивная, очень хорошо измеряемая форма поведения — когда она по субстрату ползет, она движется изгибами (перистальтическими волнами), как червячок. Хорошо прослежена моторика, как организованы цепочки, мышечные сокращения. Личинка питается и в норме ползет вперед, есть также форма escape — если ткнуть в нос, начинает отползать назад, работает тот же генератор, только в другом порядке. Эта программа формируется уже у эмбриона перед метаморфозом, когда он еще сидит в яйце, и это один

из способов для личинки вылезти из оболочки яйца и начать спорадические перемещения, в основном вперед [33]. Сделали конструктор с возможностью выключать на период эмбриогенеза всю сенсорную периферию [79]. Если заблокировать сенсорные входы в эмбриогенезе, то вылупившаяся личинка ползет преимущественно назад, и при этом у нее отсутствует реакция на тактильное раздражение. Сам генератор ритмических движений как таковой появился без влияния сенсорики, но отсутствует механизм его регуляции, его пластичность, позволяющая задавать цикл в прямом и обратном порядке в зависимости от условий, если в период формирования генератора не было сенсорной стимуляции. Очень перекликается с работами на ксенопусе в эмбриогенезе, там показано, что потенциальные генераторы очень рано появляются и для этого не нужно, чтобы было внешнее их оформление [25, 77]. Клетки, которые по всем физическим параметрам способны стать генераторами, появляются до того, как их начинают использовать.

И вопрос внешнего влияния на работу генератора. Тут мы говорим только про сенсорные влияния, как будто между сенсорным воздействием и моторной программой, которая исполняет поведение, ничего больше нет. На самом деле, анализируя поведение, мы знаем, что всё поведение обусловлено. Обусловлено тем, что мы можем называть мотивацией или модуляцией, отражающей состояние, которое определяется не столько сенсорным входом, сколько решением на другом клеточном уровне. Когда мы говорим о дофамине и серотонине, которые мы апплицируем и тем самым вызываем целостное поведение, мы как раз говорим о факторах, которые не относятся напрямую ни к сенсорным клеткам, ни к мотонейронам, а к модуляторным клеткам (как у нас это называется). Модуляторные клетки меняют свою активность в зависимости от функционального состояния животного. Это, например, клетки, которые активируются при стрессе, не важно чем вызванном. И эти клетки выделяют химический фактор, например, у улитки это серотонин. Мы нагреваем улитку, как-нибудь иначе «обижаем», и у нее независимо от специфики сенсорного входа меняется активность того блока нейронов, который выбрасывает серотонин. И серотонин перестраивает работу генераторов.

На самом деле критичными для развития моторных паттернов являются две вещи. Во-первых, это некая генетика, мы не знаем, как она реализуется (но на модельной нематод *Caenorhabditis elegans* уже просматриваются подходы). Она определяет базовые возможности некоторого ансамбля клеток управлять определенным комплексом мышц. Во-вторых, механизм, обеспечивающий способность трансформироваться. Два разных механизма, которые, видимо, имеют разную генетическую природу, и онтогенетика тоже разная [72]. Мне кажется очень важным, если мы хотим понять генератор паттерна как пластичный инструмент, найти это модулирующее звено, которое пока не везде улавливается.

В современных работах хорошо описано, даже на уровне генераторов, — какие клетки, какая биохимия работает, где сенсорные клетки, воздействия на них. А вот этот блок, который соединяет в модулирующее воздействие и сенсорные влияния и мотивационные, как он формируется — непонятно. И мне кажется, что пока нет подходов, по крайней мере напрямую они не прослеживаются.

Д. А. Сахаров. Резюмируя, есть генетическая основа генераторов, а способность генераторов к перестройкам — эпигенетическая? И это показано не на единственном примере, а подтверждено на других системах.

И. С. Захаров. Да, есть целый набор данных — не только на *C. elegans* есть работы, хотя их не очень много, — которые позволяют предположить помимо генетически предопределенных элементов генераторов паттернов присутствие механизмов, более зависимых от внешних условий развития животного. Хотя если говорить более корректно об эпигенетике как процессе взаимодействия генотипа со средой при формировании фенотипа, то она должна участвовать и при формировании базовых частей генератора. Но иначе, чем при участии сенсорной системы.

О. Ю. Орлов. А я опять о своем. Всё правильно. Можно вырастить стриженка в трубочке, и он в первый раз полетит, и у него будет правильной вся моторика, и он вернется в это место, хотя он никогда из этого места еще не вылетал. А можно найти такое животное, где без сенсорного входа не сформируется паттерн. Многие другие птицы будут крылышками махать, подпрыгивать, постепенно формируя свою моторику. Вы мне скажите, какую вам нужно модель — мы вам подыщем.

П. М. Балабан. Вам надо в правительство.

Б. Б. Жуков (научный журналист). Я, естественно, за все 9000 видов птиц не поклянусь, но на голубях это проверяли. У них птенец крылышками машет, вроде тренирует. Сажали в трубу, где он махнуть крылышками не может, и выкармливали до возраста вылета из гнезда. Выпускали — взлетал! Стрижам действительно прыгать негде, у них гнездо такое. То, что другая птица прыгает и крыльями машет — совершенно не факт, что она тренирует свою моторику. Оказывается, эта моторика, моторика полета, созревает, а не тренируется.

Д. А. Сахаров. Планировалось обсудить и такой вопрос: продуктивно ли изучать эволюцию поведения в понятиях CPG? Что, в частности, может дать сравнительный анализ гомологичных генераторов? Татьяна Алексеевна.

Т. А. Коршунова. Интерес к гомологичным генераторам естественно возник вслед за тем, как у отдаленно-родственных гастропод было доказано существование гомологичных нейронов [16, 17, 74]. Было несколько попыток привлечь эти знания к анализу эволюции поведения [1, 22, 43, 81]. Богатством сравнительных данных выделяется литература о нейронной основе плавания у заднежаберных моллюсков. Это группа, к которой относятся самые попу-

лярные объекты нейроэтологии — аплизия (*Aplysia*), тритония (*Tritonia*) и клион, или морской ангел (*Clione limacina*). У всех заднежаберных нейроны имеют крупные размеры и ярко окрашены, что делает этих морских моллюсков удобным объектом для сравнительных исследований. Среди заднежаберных, способных плавать, одни плавают дорзо-вентральными изгибами тела (например, *Tritonia*), у других тело при плавании изгибается влево-вправо (как *Dendronotus*). Оказалось, что эти два способа локомоции управляются разными генераторами. Между ними никакой гомологии. При этом каждый из двух генераторов эволюционно устойчив, даже у филогенетически удаленных видов он представлен сходным образом — гомологичными нейронами и консервативными межнейронными связями.

Д.А. Сахаров. Когда я читал эту литературу, у меня сложилось впечатление, что у двух форм плавания разное назначение. У тритонии генератор плавания включается на короткое время, когда надо стремительно, броском отскочить от хищника («*escape swim*»). Другие заднежаберные плавают ради плавания — ищут еду, или комфортную температуру, или полового партнера. По-видимому, в каждом случае было свое давление эволюционного отбора, и это стало причиной развития двух неродственных нейронных ансамблей, управляющих изгибами тела.

Т.А. Коршунова. В море моллюску, чтобы поплыть, достаточно отпустить субстрат. Но чтобы плыть эффективно, надо грести. Мне кажется, что оба вида плавания возникли как оборонительная реакция, а позже плавание стало использоваться для других целей. Но согласна, что генераторы, управляющие этими двумя локомоциями, скорее всего, имеют независимое происхождение. Направление изгибов, вероятно, связано с морфологическими особенностями строения тела — широким плотным тритониям легче гнуться в дорзо-вентральном направлении, а узким мягким дендронотам — влево-вправо.

Д.А. Сахаров. Извините, я вас отвлек. Вы хотели рассказать о клеточной стороне этой истории.

Т.А. Коршунова. Сам принцип организации дорзо-вентрального и латерального генераторов разный. Симметричные правые и левые нейроны дорзо-вентрального генератора разряжаются относительно синхронно. А при генерации изгибов тела влево-вправо контралатеральные нейроны подавляют друг друга: такой паттерн разрядов и создает чередование изгибов [65].

Первым был описан генератор плавания у тритонии [83]. По команде этого генератора происходит упомянутая серия резких дорзо-вентральных изгибов тела, которая позволяет тритонии отскочить от хищника. Ключевым для экспрессии этой моторной программы является взаимодействие нейронов DSI и C2. Очень похожие во всех отношениях гомологи этих нейронов описаны у заднежаберного моллюска плевробранхеи (*Pleurobranchaea*

californica). Этот моллюск относится к другой группе — нотаспидам, но спасается от хищника, как тритония, — с помощью дорзовентральных флексий [54]. В основе сходного поведения у этих двух относительно далеких таксонов лежат сходные генераторы, включающие гомологичные нейроны.

В то же время близкие родственники тритонии — голожаберные моллюски мелибе (*Melibe leonine*) и дендронот (*Dendronotus iris*) — плавают с помощью изгибов тела влево-вправо. Их генераторы плавания построены из гомологичных нейронов [75, 80], которые не являются гомологами нейронов, входящих в CPG плавания тритонии и плевробранхеи.

Однако у мелибе и дендронота были идентифицированы нейроны, гомологичные нейронам DSI и C2 тритонии. Они не разряжаются в ритме плавания и не входят в состав CPG плавания, но выполняют другую функцию — действуют как внешние модуляторы локомоции [64]. Важно отметить, что DSI — серотонинергические нейроны.

Д. А. Сахаров. Серотониновые нейроны у моллюсков, как правило, не входят в состав локомоторных генераторов, они участвуют непосредственно в генерации ритма только у некоторых видов, в порядке исключения.

Т. А. Коршунова. Здесь важно отметить, что DSI и C2 тритонии и гомологи этих нейронов у плевробранхеи не только непосредственно участвуют в генерации плавательного ритма как ключевые элементы генератора, но также оказывают модулирующее действие на локомоцию и даже на пищевое поведение [55, 70]. По-видимому, эта функция нейронов, дополнительная в случае тритонии, является основной у мелибе и дендронота. Так или иначе, очевидно, что гомологичные нейроны, унаследованные от общего предка, имеются у всех голожаберных моллюсков, но их участие в управлении поведением сложилось в ходе эволюции по-разному. Если уходить всё дальше и дальше от голожаберных, можно проследить, как функционируют вероятные гомологи DSI тритонии. У *Aplysia* и *Clione* они действуют как внешние модуляторы моторных программ [56, 58, 69]. Даже у легочных моллюсков имеются серотонинергические нейроны в сходных с DSI позициях, а серотонин вызывает усиление локомоции.

Таким образом, благодаря гомологичным нейронам, поведенческие функции серотонина, диверсифицируясь, консервативно сохраняются в пределах крупных таксонов [2, 6, 12, 18]. Сказанное относится и к другим нейроактивным молекулам [1, 5, 6]. Продуктивно ли изучать эволюцию поведения на материале гомологичных CPG? Изучение генератора у одного вида позволяет прогнозировать его устройство у других видов с похожим поведением. Кроме того, гомологичные CPG могут служить дополнительным доказательством, что животные имеют общего предка. Но отсутствие гомологичных генераторов не дает оснований утверждать, что перед нами филогенетически далекие таксоны.

Д. А. Сахаров. Спасибо. Многие из нас знают, какое это удовольствие — работать на морских модельных объектах. Чего мы не успели обсудить?

О. Ю. Орлов. Существует достаточно большой массив данных, что нейроны объединяются в ансамбли посредством осцилляций на одной и той же частоте. Этого вопроса мы не затронули, а он близок к вопросу о том, как одни и те же нервные структуры могут быть задействованы в разных ансамблях.

Д. А. Сахаров. Оставляем на будущее. Вопрос о том, как нейроны собираются в ансамбли и насколько в этом велика роль самоорганизации, я думаю, вообще коренной вопрос. Мы его затронули только частично. Существует ли математическая модель генератора, исходящая из множественности нейронных фенотипов? Подозреваю, что такой модели нет. Плохо, что к нам сегодня не пришли математически продвинутые теоретики. Мы, биологи, видим, что метастабильность генераторов как-то зависит от химического контекста, но нейротрансмиттерная химия — это та сторона реальности, которой традиционно пренебрегают создатели математических моделей. Возможно, дело в том, что качественные различия между объектами (в нашем случае — между нейронами) плохо формализуются. Но пора что-то делать с этой сложностью, иначе теоретики будут по-прежнему обслуживать только искусственные сети и искусственный интеллект. Искусственная елка может быть пышной и ярче настоящей, но у нее нет физиологии. Хочет кто-нибудь поделиться заключительными соображениями? Предложить — что делать дальше?

П. М. Балабан. Появились новые подходы, они позволяют выявить морфологически систему нейронов, которая работает во время какого-то конкретного процесса. Это в основном пока всё на мышах делается. Выводятся линии мышей с генетически кодируемыми цветными метками в определенных нейронах, и появление метки зависит от их активности. То есть можно локально следить за сетями из нескольких десятков нейронов. И в момент обучения (в данном случае это было с обучением, но можно и с генерацией любого паттерна и с любым движением), в конкретных нейронах в определенный интервал времени, 2 ч., синтезируется цветной белок, если они активированы. После этого уже белок не синтезируется. Выжидается какое-то время, что-то происходит с животным, потом заставляем его делать или то же самое, или другой паттерн, и с применением другой метки выявляется еще одна активированная сеть нейронов. Оказалось, что при обучении и напоминании об этом обучении 80 % активированных нейронов те же самые. Есть надежда, что скоро мы такие же эксперименты сможем проделывать на улитках, сможем посмотреть, как работают нейроны генераторов паттерна в онтогенезе и при разных формах поведения. Мне кажется, это будет продуктивный подход.

Вопрос, Е. И. Родионова. Ну, мы увидим, что те же — и что это даст? Что это прояснит?

П. М. Балабан. На беспозвоночных мы имеем возможность работать не с классом нейронов, а с индивидуально идентифицируемыми клетками, поэтому вопрос о принципах работы генераторов паттернов можно будет решать на уровне четко описанных сетей. Разница такая же, как исследование синаптической эффективности по записи фокальных потенциалов и по внутриклеточной активности нейрона.

Д. А. Сахаров. Спасибо всем. По-моему, мы поработали продуктивно. Наша дискуссия лишний раз подтвердила, что центральные генераторы стали опытной площадкой, на которой вырабатываются общие представления о мозге. Открытие CPG повлекло отказ от рефлекторной доктрины. На очереди синапсы, они идеально работают в искусственных сетях, но реальные CPG, как мы видим, далеки от этой идиллии. Изучение CPG позволяет всё увереннее судить о механизмах самоорганизации нейронов в паттерн-генерирующие ансамбли. На этой оптимистической ноте разрешите закрыть наш круглый стол.

Литература

- [1] *Алания М. А., Сахаров Д. А.* Клеточная основа координации движений консервативна у гастропод с разной пищевой стратегией // Журн. общ. биологии. 1998. Т. 59. № 4. С. 400–408.
- [2] *Балабан П. М.* Изменения длительности потенциалов действия функционально различных нейронов виноградной улитки под влиянием серотонина // Нейрофизиология. 1987. Т. 19. № 3. С. 316–322.
- [3] *Гиппенрейтер Ю. Б.* Движения человеческого глаза. М.: Изд-во МГУ, 1978.
- [4] *Дункер К.* Психология продуктивного (творческого) мышления // Психология мышления / Под ред. А. М. Матюшкина. М.: Прогресс, 1965. С. 86–234.
- [5] *Дьяконова В. Е.* Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2001. № 4. С. 253–261.
- [6] *Дьяконова В. Е.* Поведенческие функции серотонина и октопамина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 3. С. 3–20.
- [7] *Дьяконова В. Е.* Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журн. высш. нерв. деят. 2012. Т. 62. № 6. С. 1–17.
- [8] *Дьяконова Т. Л.* Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // Нейрофизиология. 1991. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- [9] *Дьяконова Т. Л.* Перестройка нейрональных взаимодействий при активации разных глутаматных рецепторов // Докл. РАН. 2003. Т. 388. № 5. С. 694–700.
- [10] *Дьяконова Т. Л., Дьяконова В. Е.* Модификация оксидом азота (NO) эффектов глутамата в паттерн-генерирующей сети // Рос. физиол. журн. 2007. Т. 93. № 3. С. 236–247.
- [11] *Дьяконова Т. Л., Дьяконова В. Е.* Участие рецепторов NMDA-типа в регуляции глутаматом пищевой моторной программы пресноводного моллюска *Lymnaea* // Журн. эволюц. биохим. и физиологии. 2010. Т. 46. № 1. С. 45–51.

- [12] Захаров И. С. Оборонительное поведение виноградной улитки // Журн. высш. нерв. деят. 1992. Т. 42. № 6. С. 1156–1169.
- [13] Каботянский Е. А., Сахаров Д. А. Нейрональные корреляты серотонин-зависимого поведения крылоногого моллюска клиона // Журн. высш. нерв. деят. 1990. Т. 40. № 4. С. 739–753.
- [14] Коштовац Х. С. Основы сравнительной физиологии. Т. 2. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР, 1957.
- [15] Лапиш Д. Н. Центральные механизмы параллельной обработки информации в слуховой системе совок (*Lepidoptera, Noctuidae*) // Сенсорные системы. 2010. Т. 24. № 3. С. 242–254.
- [16] Сахаров Д. А. Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биологии. 1970. Т. 31. № 4. С. 449–457.
- [17] Сахаров Д. А. Генеалогия нейронов. М.: Наука, 1974.
- [18] Сахаров Д. А. Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa* // Журн. общ. биологии. 1990. Т. 51. № 4. С. 437–449.
- [19] Сахаров Д. А. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // Журн. общ. биологии. 2012. Т. 73. № 5. С. 334–348.
- [20] Сахаров Д. А., Каботянский Е. А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамина и серотонином // Журн. общ. биологии. 1986. Т. 47. № 2. С. 234–245.
- [21] Фаликман М. В., Печенкова Е. В. Принцип кольцевой регуляции в современной когнитивной психологии восприятия и внимания и проблема единиц перцептивной деятельности. Актуальные проблемы когнитивной науки. Материалы междунар. науч.-практич. конф. Иваново, 2010. С. 62–65.
- [22] Цыганов В. В., Сахаров Д. А. Консервативное эргот-чувствительное звено в центральном механизме управления локомоцией у моллюсков // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 86. № 9. С. 1160–1166.
- [23] Шик М. Л., Северин Ф. В., Орловский Г. Н. Управление ходьбой и бегом посредством электрической стимуляции среднего мозга // Биофизика. 1966. Т. 2. № 5. С. 659–666.
- [24] Agnati L. F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission // Brain Res. Rev. 2010. Vol. 64. No. 1. P. 137–159.
- [25] Aiken S. P., Kuenzi F. M., Dale N. Xenopus embryonic spinal neurons recorded in situ with patch-clamp electrodes — conditional oscillators after all? // Eur. J. Neurosci. 2003. Vol. 18. No. 2. P. 333–343.
- [26] Andersson L. S., Larhammar M., Memic F., Wootz H., Schwochow D., Rubin C. J., Patra K., Arnason T., Wellbring L., Hjalm G., Imstrand F., Petersen J. L., McCue M. E., Mickelson J. R., Cothran G., Ahituv N., Roepstorff L., Mikko S., Vallstedt A., Lindgren G., Andersson L., Kulander K. Mutations in DMRT3 affect locomotion in horses and spinal circuit function in mice // Nature. 2012. Vol. 488. No. 7413. P. 642–646.
- [27] Arshavsky Y. I., Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Panchin Y. V., Pavlova G. A., Popova L. B. Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina*. VI. Activity of isolated neurons of pedal ganglia // Exp. Brain Res. 1985. Vol. 63. No. 1. P. 106–112.
- [28] Arshavsky Y. I., Deliagina T. G., Gelfand I. M., Orlovsky G. N., Panchin Y. V., Pavlova G. A., Popova L. B. Non-synaptic interaction between neurons in molluscs // Comp. Biochem. Physiol. 1988. Vol. 91. No. 1. P. 199–203.

- [29] *Arshavsky Y. I., Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Panchin Y. V.* Control of feeding movements in the freshwater snail *Planorbis corneus*. II. Activity of isolated neurons of buccal ganglia // *Exp. Brain Res.* 1988. Vol. 70. No. 2. P. 323–331.
- [30] *Arshavsky Y. I., Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Panchin Y. V., Popova L. B., Sadreyev R. I.* Analysis of the central pattern generator for swimming in the mollusk *Clione* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 860. P. 51–69.
- [31] *Arshavsky Y. I., Orlovsky G. N., Panchin Y. V., Pavlova G. A.* Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina*. VII. Reexamination of type 12 interneurons // *Exp. Brain Res.* 1989. Vol. 78. No. 2. P. 398–406.
- [32] *Berkowitz A., Roberts A., Soffe S. R.* Roles for multifunctional and specialized spinal interneurons during motor pattern generation in tadpoles, zebrafish larvae, and turtles // *Front. Behav. Neurosci.* 2010. Vol. 4. P. 1–18.
- [33] *Berrigan D., Pepin D. J.* How maggots move: allometry and kinematics of crawling in larval diptera // *J. Insect Physiol.* 1995. Vol. 41. P. 329–337.
- [34] *Briggman K. L., Abarbanel H. D., Kristan W. B., Jr.* Optical imaging of neuronal populations during decision-making // *Science.* 2005. Vol. 307. No. 5711. P. 896–901.
- [35] *Brown T. G.* The intrinsic factors in the act of progression in the mammal // *Proc. Roy. Soc. Lond. B.* 1911. Vol. 84. No. 572. P. 308–319.
- [36] *Bullock T. H., Buzsaki G., McClune M. C.* Coherence of compound field potentials reveals discontinuities in the CA1-subiculum of the hippocampus in freely-moving rats // *Neuroscience.* 1990. Vol. 38. No. 3. P. 609–619.
- [37] *Buzsaki G.* Neural syntax: cell assemblies, synapsembles, and readers // *Neuron.* 2010. Vol. 68. No. 3. P. 362–385.
- [38] *Chistopolsky I. A., Dyakonova V. E.* Multistable coordination of feeding motor rhythms in semi-intact preparation of *Lymnaea stagnalis* // *Acta Biol. Hung.* 2012. Vol. 63. No. 2. P. 267–271.
- [39] *Crone S. A., Zhong G., Harris-Warrick R., Sharma K.* In mice lacking V2a interneurons, gait depends on speed of locomotion // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. No. 21. P. 7098–7109.
- [40] *Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Pavlova G. A.* The capacity for generation of rhythmic oscillations is distributed in the lumbosacral spinal cord of the cat // *Exp. Brain Res.* 1983. Vol. 53. No. 1. P. 81–90.
- [41] *Dimitrijevic M. R., Gerasimenko Y., Pinter M. M.* Evidence for a spinal central pattern generator in humans // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 860. P. 360–376.
- [42] *Dyakonova T. L., Dyakonova V. E.* Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release // *J. Comp. Physiol. A.* 2010. Vol. 196. No. 8. P. 529–541.
- [43] *Elliott C. J., Susswein A. J.* Comparative neuroethology of feeding control in mollusks // *J. Exp. Biol.* 2002. Vol. 205. No. 7. P. 877–896.
- [44] *Fee M. S., Scharff C.* The songbird as a model for the generation and learning of complex sequential behaviors // *ILAR J.* 2010. Vol. 51. No. 4. P. 362–377.
- [45] *Freeman W. J.* A physiological hypothesis on perception // *Perspect. Biol. Med.* 1981. Vol. 24. No. 4. P. 561–592.
- [46] *Friesen W. O., Kristan W. B.* Leech locomotion: swimming, crawling, and decisions // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007. Vol. 17. No. 6. P. 704–711.
- [47] *Getting P.* Emerging principles governing the operation of neural networks // *Annu. Rev. Neurosci.* 1989. Vol. 12. P. 185–204.

- [48] *Graybiel A. M.* The basal ganglia and cognitive pattern generators // *Schizophr. Bull.* 1997. Vol. 23. No. 3. P. 459–469.
- [49] *Grillner S., Hellgren J., Menard A., Saitoh K., Wikstrom M. A.* Mechanisms for selection of basic motor programs — roles for the striatum and pallidum // *Trends Neurosci.* 2005. Vol. 28. No. 7. P. 364–370.
- [50] *Harris-Warrick R. M.* Neuromodulation and flexibility in Central Pattern Generator networks // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011. Vol. 21. No. 5. P. 685–692.
- [51] *Hawkins J., Blakeslee S.* On Intelligence. Times Books. N. Y.: Henry Holt and Co, 2005.
- [52] *Hsu L. J., Zelenin P. V., Orlovsky G. N., Deliagina T. G.* Different forms of locomotion in spinal lamprey. Proceedings of 8th FENS Forum on Neuroscience. Barcelona. 14–18 July. 2012: Abstract 131.18.
- [53] *Hughes G. M., Wiersma C. A. G.* The co-ordination of swimmeret movements in the crayfish *Procambarus clarkii* // *J. Exp. Biol.* 1960. Vol. 37. No. 4. P. 657–670.
- [54] *Jing J., Gillette R.* Central pattern generator for escape swimming in the notaspid sea slug *Pleurobranchaea californica* // *J. Neurophysiol.* 1999. Vol. 81. No. 2. P. 654–667.
- [55] *Jing J., Gillette R.* Escape swim network interneurons have diverse roles in behavioral switching and putative arousal in *Pleurobranchaea* // *J. Neurophysiol.* 2000. Vol. 83. No. 3. P. 1346–1355.
- [56] *Jing J., Vilim F. S., Cropper E. C., Weiss K. R.* Neural analog of arousal: Persistent conditional activation of a feeding modulator by serotonergic initiators of locomotion // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. No. 47. P. 12349–12361.
- [57] *Kabotyanski E. A., Sakharov D. A.* Monoamine-dependent behavioural states in the pteropod mollusc *Clione limacina* // *Symp. Biol. Hung.* 1988. Vol. 36. P. 463–476.
- [58] *Katz P. S., Fickbohm D. J., Lynn-Bullock C. P.* Evidence that the central pattern generator for swimming in *Tritonia* arose from a non-rhythmic neuromodulatory arousal system: implications for the evolution of specialized behavior // *Am. Zool.* 2001. Vol. 41. P. 962–975.
- [59] *Lamb D. G., Calabrese R. L.* Neural circuits controlling behavior and autonomic functions in medicinal leeches // *Neural. Syst. Circuits.* 2011. Vol. 1. No. 1. P. 13–22.
- [60] *Long T., Tu K. C., Wang Y., Mehta P., Ong N. P., Bassler B. L., Wingreen N. S.* Quantifying the integration of quorum-sensing signals with single-cell resolution // *PLoS Biol.* 2009. Vol. 7. No. 3. e68.
- [61] *Meyrand P., Simmers J., Moulins M.* Construction of a pattern-generating circuit with neurons of different networks // *Nature.* 1991. Vol. 351. P. 60–63.
- [62] *Mulloney B., Smarandache C.* Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience // *Front. Behav. Neurosci.* 2010. Vol. 4. No. 45. P. 1–8.
- [63] *Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O., Roy R. R., Gerasimenko Y., Edgerton V. R., Courtine G.* Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. No. 25. P. 9264–9278.
- [64] *Newcomb J. M., Katz P. S.* Different functions for homologous serotonergic interneurons and serotonin in species-specific rhythmic behaviours // *Proc. Biol. Sci.* 2009. Vol. 276. P. 99–108.
- [65] *Newcomb J. M., Sakurai A., Lillvis J. L., Gunaratne C. A., Katz P. S.* Homology and homoplasy of swimming behaviors and neural circuits in the Nudipleura (*Mollusca*, *Gastropoda*, *Opisthobranchia*) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. P. 10669–10676.
- [66] *Palmer C. R., Kristan W. B.* Contextual modulation of behavioral choice // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011. Vol. 21. No. 4. P. 520–526.

- [67] Panchin Y. V., Arshavsky Y. I., Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Popova L. B., Selverston A. I. Control of locomotion in the marine mollusc *Clione limacina*. XI. Effects of serotonin // Exp. Brain Res. 1996. Vol. 109. No. 2. P. 361–365.
- [68] Panchin Y. V., Arshavsky Y. I., Selverston A., Cleland T. A. Lobster stomatogastric neurons in primary culture. I. Basic characteristics // J. Neurophysiol. 1993. Vol. 69. No. 6. P. 1976–1992.
- [69] Panchin Y. V., Popova L. B., Deliagina T. G., Orlovsky G. N., Arshavsky Y. I. Control of locomotion in marine mollusk *Clione limacina*. VIII. Cerebropedal neurons // J. Neurophysiol. 1995. Vol. 73. No. 5. P. 1912–1923.
- [70] Popescu I. R., Frost W. N. Highly dissimilar behaviors mediated by a multifunctional network in the marine mollusc *Tritonia diomedea* // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. No. 5. P. 1985–1993.
- [71] Puhl J. G., Mesce K. A. Dopamine activates the motor pattern for crawling in the medicinal leech // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. No. 16. P. 4192–4200.
- [72] Rehm K. J., Deeg K. E., Marder E. Developmental regulation of neuromodulator function in the stomatogastric ganglion of the lobster, *Homarus americanus* // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. No. 39. P. 9828–9839.
- [73] Sakata J. T., Vehrencamp S. L. Integrating perspectives on vocal performance and consistency // J. Exp. Biol. 2012. Vol. 215. No. 2. P. 201–209.
- [74] Sakharov D. A. Cellular aspects of invertebrate neuropharmacology // Annu. Rev. Pharmacol. 1970. Vol. 10. P. 335–352.
- [75] Sakurai A., Newcomb J. M., Lillvis J. L., Katz P. S. Different roles for homologous interneurons in species exhibiting similar rhythmic behaviors // Curr. Biol. 2011. Vol. 21. No. 12. P. 1036–1043.
- [76] Sherrington C. S. The Integrative Action of the Nervous System. N. Y.: C. Scribner's Sons. 1906.
- [77] Soffe S. R., Roberts A., Li W. C. Defining the excitatory neurons that drive the locomotor rhythm in a simple vertebrate: insights into the origin of reticulospinal control // J. Physiol. 2009. Vol. 587. No. 20. P. 4829–4844.
- [78] Staras K., Kemenes I., Benjamin P. R., Kemenes G. Loss of self-inhibition is a cellular mechanism for episodic rhythmic behavior // Curr. Biol. 2003. Vol. 13. No. 2. P. 116–124.
- [79] Suster M. L., Bate M. Embryonic assembly of a central pattern generator without sensory input // Nature. 2002. Vol. 416. P. 174–178.
- [80] Thompson S. H., Watson W. H. Central pattern generator for swimming in *Melibe* // J. Exp. Biol. 2005. Vol. 208. No. 7. P. 1347–1361.
- [81] Wentzell M. M., Martínez-Rubio C., Miller M. W., Don Murphy A. Comparative neurobiology of feeding in the opisthobranch sea slug *Aplysia*, and the pulmonate snail *Helisoma*: evolutionary considerations // Brain. Behav. Evol. 2009. Vol. 74. No. 3. P. 219–230.
- [82] Willows A. O. D. Behavioral acts elicited by stimulation of single, identifiable brain cells // Science. 1967. Vol. 157. P. 570–574.
- [83] Willows A. O. D., Dorsett D. A., Hoyle G. The neuronal basis of behavior in *Tritonia*. III. Neuronal mechanisms of a fixed action pattern // J. Neurobiol. 1973. Vol. 4. No. 3. P. 255–285.
- [84] Wilson D. M. The central nervous control of flight in a locust // J. Exp. Biol. 1961. Vol. 38. P. 471–490.
- [85] Zhong G., Droho S., Crone S. A., Dietz S., Kwan A. C., Webb W. W., Sharma K., Harris-Warwick R. M. Electrophysiological characterization of V2a interneurons and their locomotor-related activity in the neonatal mouse spinal cord // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. No. 1. P. 170–182.

Сколько стоят когнитивные способности?

Дьяконова В. Е. Российский журнал когнитивной науки. 2015. Т. 2. № 2–3.
С. 70–77. Комментарий к статье А. Л. Крушинского
«Плата за решение задачи: биофизические предпосылки
и возможные эволюционные последствия» //
Российский журнал когнитивной науки. 2015. Т. 2. № 1. С. 52–61.

Основываясь на положениях Э. Шредингера, Л. Больцмана, Л. Бриллюэна, А. Л. Крушинский предположил, что за получение информации при решении когнитивных задач мозг должен заплатить временной утратой своей исходной упорядоченности, которая, по-видимому, не всегда может быть успешно восстановлена за счет притока энергии и повышения энтропии внешней среды [8]. Цель моих комментариев — анализ эмпирических данных, преимущественно биологических, которые могут прямо или косвенно свидетельствовать о том, существует ли «плата» в самом широком смысле этого слова за развитие и эксплуатацию когнитивных функций. Свидетельством наличия такой предположительной платы будем считать параллельное ухудшение каких-либо иных функций, не связанных с решением когнитивных задач.

Анализу корреляций между уровнем интеллекта (стандартно оцениваемому по *intelligence quotient*, IQ) и разнообразными медицинскими / социально-экономическими показателями у человека посвящена обширная литература (обзоры приведены, например, в [26, 23, 24]). На сегодняшний день основные выводы выглядят оптимистично для обладателей высокого IQ. IQ положительно коррелирует с социальным положением, образованием, с хорошим здоровьем и высокой продолжительностью жизни [23]. Эти закономерности вызвали к жизни новую дисциплину, получившую название когнитивной эпидемиологии [23, 24], а также породили ряд рассуждений о необходимости некоторого общего высокого уровня развития и интеграции организма для выполнения сложных когнитивных функций [24]. Статистические данные свидетельствуют о том, что интеллект генетически наследуем [25]. Кроме того, для его носителей характерен высокий аутсортинг при половом отборе [41], что дополнительно способствует поддержанию и усилению этого признака у потомков. Тенденция к снижению численности потомства, характер-

ная для регионов с высокой плотностью носителей высокого IQ, по-видимому, может окупаться лучшей выживаемостью потомков и даже повышением качества спермы, положительно коррелирующим с интеллектом по некоторым результатам [17]. В целом большинство данных говорит о том, что преимущества высокого интеллекта в человеческом социуме превысили возможную плату за развитие этой функции.

Хорошо известный труд Ломброзо «Гениальность и помешательство» [11] разбирает исключительные, краевые случаи чрезмерного развития интеллектуальных и творческих способностей, сильно выходящие за стандартные нормы популяции. Выводы о взаимосвязанности творческой одаренности и патологии ЦНС не были подтверждены статистически, на что многократно указывали критики этой работы. Однако в июне этого года появилась публикация в *Nature Neuroscience* [39], которая заставила вновь вспомнить классическую работу Ломброзо, предоставив данные о сцепленности на генетическом уровне творческих способностей и биполярных расстройств в нескольких крупных выборках населения. Эти факты могли бы указывать на существование определенной «платы за ум», скрытой в человеческом обществе благодаря множественным социальным благам. Однако не исключена и обратная взаимосвязь, например влияние исходной неоптимальности функционирования ЦНС на компенсаторное улучшение в онтогенезе каких-то других функций, обеспечивающих выживание невротичной особи в социуме.

Эволюционная когнитивистика, занимающаяся исследованиями на животных, также традиционно рассматривает в основном преимущества, которые получает особь и вид от развития интеллекта [42, 44, 21]. К числу таких преимуществ, которые должны быть активно поддерживаемы естественным отбором, наиболее часто относят повышение способности адаптивно менять поведение в ответ на меняющиеся условия окружающей среды. Вопрос о возможной плате за ум ставится немногими авторами [45, 31]. Однако проведенный ими анализ указывает на то, что постановка этого вопроса необходима для понимания эволюции когнитивных функций.

Сравнительные данные, полученные на животных в естественных условиях обитания, свидетельствуют о существовании следующих закономерностей.

1. Когнитивные способности характеризуются большой индивидуальной внутривидовой и внутрипопуляционной вариабельностью у всех исследованных в этом отношении видов животных — от плоских червей до приматов [45, 31].
2. Отсутствует явная корреляция интеллекта с высоким рангом в сообществе [45], для некоторых видов наблюдалась корреляция с субдоминантным положением ([22], см. также [6] для лабораторных условий содержания).

3. Развитие когнитивных функций сильно зависит от экологического и социального контекста: у близких видов и даже популяций одного вида, обитающих в разных условиях, эти способности могут разительно отличаться. При этом усиление когнитивных способностей, как правило, характерно для животных, обитающих в меняющихся или более сложных условиях среды обитания. (В этом отношении любопытны также данные об улучшении когнитивных способностей после интенсивной локомоции, в естественных условиях сопровождающейся большей скоростью изменений во внешней среде [43, 28, 2, 3].)
4. Когнитивные способности как в онтогенезе, так и на временной шкале смены поколений в одной популяции имеют выраженную тенденцию к угасанию при исчезновении фактора, требующего когнитивной нагрузки. Например, при увеличении постоянства среды [36, 40, 44, 31] или при снижении давления полового отбора [29].

В целом эти закономерности указывают на «осторожное» и экономичное отношение биологической эволюции к развитию когнитивных функций, несмотря на, казалось бы, очевидные преимущества во внутривидовой конкуренции, которые оно обеспечивает. Существование платы за развитие умственных способностей могло бы быть причиной такой экономии. Однако в этологических и сравнительных когнитивных исследованиях, несмотря на их несомненную ценность, мы всё ещё остаемся в пределах коррелятивных отношений с неясной причинно-следственной структурой.

Прояснить ситуацию могли бы исследования на животных, позволяющие в эксперименте проверить наличие однонаправленной связи: усиление когнитивных функций — снижение эффективности других функций. Экспериментов такого рода немного, но они существуют. Как правило, их исходные цели не были связаны с интересующим нас вопросом, ответ на него иногда был получен случайно. Эксперименты ставились для проверки гипотезы о наследовании когнитивных способностей, возможности их усиления при искусственном отборе, выяснения физиологических и генетических механизмов, отвечающих за ум.

Наиболее ранние шаги в этом направлении были предприняты в лаборатории Л. В. Крушинского. Он рассматривал способность животных оперировать простейшими законами окружающей среды как одно из важнейших проявлений разумного поведения и разработал методы ее количественной и экспериментальной оценки. Так, «знаменитый» тест на экстраполяцию позволял оценить способность животных к пониманию законов движения и неисчезаемости [10]. Однако первые попытки провести селекцию крыс на способность к решению экстраполяционной задачи оказались неудачны [9]. Причина этой неудачи как раз интересна в связи с поставленным вопросом

о наличии платы за когнитивные способности. Оказалось, что быстрее, чем прогресс в решении задачи, в ряду поколений нарастал страх перед экспериментальной обстановкой, что привело к полной невозможности проводить дальнейшие эксперименты. Только недавно эти эксперименты были продолжены уже на мышах и с введением дополнительного отбора на устойчивость к неврозу в экспериментальной ситуации [1, 38]. В этом случае удалось получить животных, которые хотя и не решали задачу на экстраполяцию более успешно, чем контроль, но оказались достоверно лучше в решении другого когнитивного теста (поиск входа в убежище). Кроме того, для них было характерно большее, чем в контроле, потребление пищи, а также сниженная боязнь новой пищи (гипонеофагия). И то и другое любопытно в контексте рассуждений об энергетической плате за ум. В отношении тревожности результаты оказались неоднозначны. В открытом поле мыши, селектированные одновременно на способность решать экстраполяционную задачу и отсутствие боязни новой обстановки, проявляли больший интерес к новому объекту (еде), что свидетельствовало о снижении тревожности, но в другом тесте, предоставляющем возможность покидать освещенные участки, проявляли большую осторожность, что традиционно трактуется как свидетельство повышенной тревожности. Последний факт интересен, ведь мышей отбирали на низкую тревожность, однако получить однозначно менее тревожных животных при одновременной селекции на способность к решению задачи не удалось.

Еще одна поведенческая парадигма, которая принесла ряд неожиданных и интересных результатов, связана с обучением крыс в сложном лабиринте Трайона [46] и с последующим получением двух линий животных, отобранных по способности к обучению: «умных» (*bright*) и «тупых» (*dull*). Животные этих линий имели выраженные отличия по целому ряду поведенческих, социальных, физиологических и даже биохимических характеристик.

Хорошо обучающиеся животные (линия *bright*) проявляли более выраженную реакцию страха в модели с эмоциональным резонансом, в открытом поле их поведение характеризовалось высокой тревожностью [14]. *Bright* самцы достоверно чаще проигрывали *dull* самцам в драках и занимали подчиненное положение [4, 5], в их социальном поведении преобладали реакции защитного характера, а у самцов линии *dull* — агрессивного.

Две линии были исследованы по показателям метаболизма, таким как общий уровень глюкозы в периферической крови, скорость выброса глюкозы в ответ на введение адреналина, уровень адреналина и норадреналина в крови и надпочечниках, устойчивость липидов к окислительному стрессу и активность супероксиддисмутазы [4]. Различия были достоверны по всем показателям. У линии *dull* кривые, характеризующие обмен сахара, соответствовали норме, у *bright* они были смещены в сторону диабетического типа.

Различия в реакции глюкозы на введение адреналина свидетельствовали о лучших мобилизационных возможностях линии *dull*. Синтез адреналина и норадреналина в надпочечниках оказался примерно на одном уровне, но в крови содержание обоих катехоламинов было в 2,7–3,4 раза выше у линии *bright*. Уровень перекисного окисления липидов у линии *bright* был в два раза выше, несмотря на то что синтез супероксиддисмутазы (СОД), предотвращающей окисление, был также выше в 1,6 раза. Авторы трактовали эти результаты как свидетельство снижения устойчивости липидов и компенсаторной активации СОД у линии *bright* [14]. Кроме того, «хорошие» биохимические показатели коррелировали с вероятностью победы в драке, что, по мнению авторов, объясняло более высокую вероятность проигрыша самцов линии *bright*. Действительно, подбор для драки самцов *bright* и *dull* с близкими биохимическими показателями приводил к тому, что победителями чаще становились самцы линии *bright* [5, 14].

У крыс линии *bright* проявилось еще одно интересное свойство: они демонстрировали предрасположенность к алкоголизму, гораздо более выраженную, чем крысы, полученные в результате направленного искусственного отбора на алкоголизм [16].

Общий вывод, напрашивающийся из этой серии работ, достаточно очевиден. Отбор на успешность обучения в сложном лабиринте привел к существенному снижению общей приспособленности животных, проявляющемуся на поведенческом, социальном и биохимическом уровне. Однозначно рассматривать эти данные как свидетельство высокой платы за когнитивные способности нельзя, поскольку невозможно исключить исходную случайную сцепленность признаков. Только воспроизведение подобных эффектов на других видах и в других экспериментальных ситуациях позволило бы говорить о том, что подобная сцепленность не случайна.

Продолжение темы последовало на далеком в систематическом отношении животном, излюбленном объекте генетиков — дрозофиле. Вели отбор особей, способных устанавливать ассоциацию между сложным запахом и вкусом, контрольная линия находилась в идентичных условиях, но не подвергалась обучению [32, 33]. Через 20 поколений были получены мухи, демонстрировавшие более высокую скорость обучения и лучшую память, но не отличавшиеся по способности воспринимать, различать или «уделять внимание» стимулу. Быстрее обучаться и лучше помнить отобранные мухи могли не только в поведенческой модели, которая использовалась для отбора, но и в других условиях ассоциативного обучения (и с положительным, и с отрицательным подкреплением).

Результаты сравнения «умных» и контрольных мух отражены в публикациях с характерными названиями «*A fitness cost of learning ability in Drosophila melanogaster*» [33] и «*Costs of memory: lessons from 'mini' brains*» [19]. Первая

находка снижения общей приспособленности умных мух заключалась в том, что их личинки при ограничении пищевого субстрата не могли конкурировать с личинками контрольных линий, выживаемость была драматически снижена. Эффект не связан с имбридингом. Любопытно, что искусственный отбор на выживаемость личинок в условиях дефицита пищевого субстрата симметрично привел к снижению способности обучаться [30]. Сходные симметричные отношения найдены между способностью к обучению и общей продолжительностью жизни дрозофил. Отбор на способность к обучению привел к снижению на 15 % продолжительности жизни, а отбор на продолжительность жизни привел к ухудшению на 40 % способности обучаться в молодом возрасте [18].

О появлении неврозоз при попытках решения сложных задач у млекопитающих и птиц достаточно хорошо известно [9, 13], в некоторых случаях эти патологические проявления вынуждали экспериментаторов снижать сложность задачи [12]. Любопытно, что и у дрозофил когнитивная нагрузка (процедура обучения) вызывала определенные негативные последствия, например приводила к снижению фертильности и уменьшению на 15 % количества яиц. Продолжительные когнитивные тренировки (20 дней) снижали плодовитость на 40 % [34]. Сходным образом формирование долговременной памяти снижало устойчивость дрозофил к острому стрессу, вызванному резким ограничением в воде и пище [35]. Эти данные, по мнению авторов, являются свидетельством того, что плата за улучшение когнитивных способностей проявляется не только при генетическом отборе «более подходящего нейронального субстрата для обучения», но и при непосредственной эксплуатации этого субстрата для решения когнитивных задач.

С другой стороны, у социальных насекомых, пчел, были найдены положительные корреляции между способностью к обучению и устойчивостью к окислительному стрессу и бактериальной инфекции [15]. Связаны ли эти различия с социальной организацией жизни, снижающей конкуренцию, остается неизвестным.

В отличие от моделей Трайона, у «умных» дрозофил пока не исследованы метаболические, поведенческие и другие возможные причины снижения конкурентоспособности, фертильности и выживаемости. Эта возможность остается и представляет большой интерес. Скорее всего, различия должны проявиться на весьма значимых функциональных направлениях. Показательно, что снижение выживаемости, конкурентоспособности и фертильности характерно для дрозофил при таких масштабных явлениях, как, например, снижение контроля за активностью мобильных элементов в геноме и снижение генетической стабильности. Не снижается ли генетическая стабильность при отборе на когнитивные способности? Ответ на этот вопрос, насколько мне известно, еще не поднимался в современной литературе.

Итак, если перечислить все эмпирически выявленные на сегодняшний день негативные последствия развития когнитивных способностей у организмов разного уровня организации, то получится следующий список:

- гиперактивность;
- эмоциональная неустойчивость;
- тревожность;
- склонность к алкоголизму;
- снижение адаптивности гликогенового ответа на стресс;
- понижение социального ранга;
- снижение конкурентоспособности в борьбе за ресурсы;
- снижение фертильности, численности и выживаемости потомства;
- снижение общей и метаболической устойчивости к стрессу.

Эти данные свидетельствуют о том, что «плата» за когнитивные способности может затрагивать не только функции нервной системы, но и глобальные метаболические и биохимические процессы в организме.

Данных пока недостаточно, чтобы делать далекоидущие выводы. Существует только набор свидетельств в пользу довольно высокой платы за когнитивные способности. Однако уже имеющиеся свидетельства указывают на неоднозначность «когнитивной продвинутой» для естественного отбора. За несомненно полезное понижение неопределенности внешней среды [27, 20] все-таки, по-видимому, приходится заплатить. Перечень «возможных видов оплаты» хорошо согласуется с такими фактами, как большая индивидуальная вариабельность в отношении когнитивных способностей у всех видов и быстрое снижение умственных способностей при исчезновении внешних факторов, требующих когнитивной нагрузки [36, 40, 44, 31, 29]. Экономное отношение эволюции к когнитивной функции трудно объяснить в принятых терминах энергетической платы за ум, поскольку энергетика легко восполняется за счет внешних ресурсов, а повышение интеллекта может обеспечить успех в доступе к ним. Плата в терминах снижения упорядоченности мозга или организма [7, 8] представляется более правдоподобной, поскольку упорядоченность не всегда можно восстановить только за счет притока энергии.

До А.Л. Крушинского при обсуждении возможных причин снижения устойчивости и конкурентоспособности при повышении когнитивных возможностей рассматривалась только энергетическая составляющая [34, 35, 37, 31]. Логика большинства исследователей прозрачна: работа мозга и формирование в онтогенезе мозга, способного решать более сложные задачи, очевидно, требует энергии, следовательно, энергии может не хватить на какие-то другие органы и системы, не задействованные в решении задач, и это понизит общую приспособленность организма. Однако этому противоречат

результаты экспериментов. Например, и дрозофилы, и крысы линий Трайона отбирались в лабораторных условиях, исключая недостаток питания, конкуренцию за него, а следовательно, и недостаток энергии. Энтропийная плата за повышение когнитивных способностей и решение задач, впервые рассмотренная А. Л. Крушинским, с моей точки зрения, больше соответствует эмпирическим данным о снижении общей приспособленности животных в результате отбора на когнитивные способности.

Литература

- [1] Голибродо В. А., Перепелкина О. В., Лильн И. Г., Полетаева И. И. Поведение мышей, селектированных на когнитивный признак, в тесте на гипонеофагию // Журн. высш. нервн. деят. 2014. Т. 64. № 6. С. 639–645.
- [2] Дьяконова В. Е., Коршунова Т. А., Воронцов Д. Д. Влияние двигательной активности на скорость принятия решения в витальной ситуации у улитки // Материалы конф. «Когнитивная наука в Москве: новые исследования» / Под ред. Е. В. Печенковой, М. В. Фаликман. М.: Буки-Веди, ИППиП, 2015. С. 125–130.
- [3] Дьяконова В. Е., Крушинский А. Л., Шербакова Т. Д. Эволюционные и нейрохимические предпосылки влияния двигательной активности на когнитивные функции // Материалы конф. «Когнитивная наука в Москве: новые исследования» / Под ред. Е. В. Печенковой, М. В. Фаликман. Москва: Буки-Веди, 2013. С. 113–117.
- [4] Золотарева Н. Н., Крушинская Н. Л., Дмитриева И. Л. Сравнительная характеристика метаболизма самцов крыс линии Трайона (*Tryon maze dull* and *Tryon maze bright*) и возможность прогнозирования их социального статуса по биохимическим показателям // ДАН СССР. 1987. Т. 292. № 3. С. 751–755.
- [5] Крушинская Н. Л., Золотарева Н. Н., Дмитриева И. Л. Характер социальных отношений самцов крыс линий Трайона (*Tryon maze bright* и *Tryon maze dull*), оцененных по некоторым биохимическим критериям // Журн. общ. биол. 1988. Т. 49. № 2. С. 255–262.
- [6] Крушинская Н. Л., Ляпунова К. Л., Дмитриева И. Л., Суров А. В. Способность к решению экстраполяционной задачи у самцов *Rattus norvegicus*, занимающих различное ранговое положение в иерархической структуре группы // Журн. общ. биол. 1982. Т. 43. № 1. С. 72–78.
- [7] Крушинский А. Л. Биофизические аспекты рассудочной деятельности // Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л. В. Крушинского (1911–1984) / Под ред. И. И. Полетаевой, З. А. Зориной. М.: Языки славянской культуры, 2013. С. 424–436.
- [8] Крушинский А. Л. Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия // Рос. журн. когнит. науки. 2015. Т. 2. № 1. С. 52–61.
- [9] Крушинский Л. В., Астаурова Н. Б., Кузнецова Л. М., Очинская Е. И., Полетаева И. И., Романова Л. Г., Сотская М. Н. Роль генетических факторов в определении способности к экстраполяции у животных // Актуальные проблемы генетики поведения / Под ред. В. К. Федорова, В. В. Пономаренко. Л.: Наука, 1975. С. 98–110.

- [10] Крушинский Л. В. Биологические основы рассудочной деятельности. М.: Изд. МГУ, 2009.
- [11] Ломброзо Ч. Гениальность и помешательство. СПб.: Издание Ф. Павленкова, 1892.
- [12] Самулева М. В., Смирнова А. А., Обозова Т. А., Зорина З. А. Исследование формирования отношений симметрии между «знаком» и «обозначаемым» у серых ворон // Материалы конф. «Когнитивная наука в Москве: новые исследования» / Под ред. Е. В. Печенковой, М. В. Фаликман. М.: Буки-Веди, ИППиП, 2015. С. 390–394.
- [13] Семиохина А. Ф., Очинская Е. И., Рубцова Н. Б., Крушинский Л. В. Новое в изучении экспериментальных неврозов, вызванных перенапряжением высшей нервной деятельности // ДАН СССР. 1976. Т. 231. № 2. С. 503–505.
- [14] Хонищева Н. М., Гуляева Н. В., Жданова И. В., Обедин А. Б., Дмитриева И. Л., Крушинская Н. Л. Тип поведения и активность супероксиддисмутазы в головном мозге у крыс (сравнение 2-х линий крыс) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986. Т. 102. № 12. С. 643–645.
- [15] Alghamdi A., Raine N., Rosato E., Mallon E. B. No evidence for an evolutionary trade-off between learning and immunity in a social insect // Biology Letters. 2009. Vol. 5. No. 1. P. 55–57.
- [16] Amit Z., Smith B. R. Differential ethanol intake in Tryon maze-bright and Tryon maze-dull rats: implications for the validity of the animal model of selectively bred rats for high ethanol consumption // Psychopharmacology. 1992. Vol. 108. No. 1–2. P. 136–140.
- [17] Arden R., Gottfredson L. S., Miller G., Pierce A. Intelligence and semen quality are positively correlated // Intelligence. 2009. Vol. 37. No. 3. P. 277–282.
- [18] Burger J., Kolss M., Pont J., Kawecki T. J. Learning ability and longevity: A symmetrical evolutionary trade-off in *Drosophila* // Evolution. 2008. Vol. 62. No. 6. P. 1294–1304.
- [19] Burns J. G., Foucaud J., Mery F. Costs of memory: lessons from ‘mini’ brains // Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2011. Vol. 278. No. 1707. P. 923–929.
- [20] Carhart-Harris R. L., Leech R., Hellyer P. J., Shanahan M., Feilding A., Tagliazucchi E., Chialvo D. R., Nutt D. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs // Frontiers in Human Neuroscience. 2014. Vol. 8. P. 20.
- [21] Clutton-Brock T., Sheldon B. C. The seven ages of Pan // Science. 2010. Vol. 327. No. 5970. P. 1207–1208.
- [22] Cole E. F., Quinn J. L. Personality and problem-solving performance explain competitive ability in the wild // Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2011. Vol. 279. P. 1168–1175.
- [23] Deary I. J. Looking for ‘system integrity’ in cognitive epidemiology // Gerontology. 2012. Vol. 58. No. 6. P. 545–553.
- [24] Deary I. J. Intelligence // Annual Review of Psychology. 2012b. Vol. 63. No. 1. P. 453–482.
- [25] Deary I. J., Johnson W., Houlihan L. M. Genetic foundations of human intelligence // Human Genetics. 2009. Vol. 126. No. 1. P. 215–232.
- [26] Deary I. J., Penke L., Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences // Nature Reviews Neuroscience. 2010. Vol. 11. No. 3. P. 201–211.
- [27] Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? // Nature Reviews Neuroscience. 2010. Vol. 11. No. 2. P. 127–138.
- [28] Hillman C. H., Erickson K. I., Kramer A. F. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition // Nature Reviews Neuroscience. 2008. Vol. 9. No. 1. P. 58–65.

- [29] *Hollis B., Kawecki T.J.* Male cognitive performance declines in the absence of sexual selection // *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2014. Vol. 281. No. 1781. P. 2013–2873.
- [30] *Kolss M., Kawecki T.J.* Reduced learning ability as a consequence of evolutionary adaptation to nutritional stress in *Drosophila melanogaster* // *Ecological Entomology*. 2008. Vol. 33. No. 5. P. 583–588.
- [31] *Mery F.* Natural variation in learning and memory // *Current Opinion in Neurobiology*. 2013. Vol. 23. No. 1. P. 52–56.
- [32] *Mery F., Kawecki T.J.* Experimental evolution of learning ability in fruit flies // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002. Vol. 99. No. 22. P. 14274–14279.
- [33] *Mery F., Kawecki T.J.* A fitness cost of learning ability in *Drosophila melanogaster* // *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2003. Vol. 270. No. 1532. P. 2465–2469.
- [34] *Mery F., Kawecki T.J.* The effect of learning on experimental evolution of resource preference in *Drosophila melanogaster* // *Evolution*. 2004. Vol. 58. No. 4. P. 757–767.
- [35] *Mery F., Kawecki T.J.* A cost of long-term memory in *Drosophila* // *Science*. 2005. Vol. 308. No. 5725. P. 1148–1148.
- [36] *Moran N.A.* The evolutionary maintenance of alternative phenotypes // *American Naturalist*. 1992. Vol. 139. P. 971–989.
- [37] *Niven J.E., Laughlin S.B.* Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems // *Journal of Experimental Biology*. 2008. Vol. 211. No. 11. P. 1792–1804.
- [38] *Perepelkina O.V., Lilp I.G., Tarasova A.Y., Golibrodo V.A., Poletaeva I.I.* Changes in cognitive abilities of laboratory mice as a result of artificial selection // *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2015. Vol. 2. No. 2–3. P. 29–35.
- [39] *Power R.A., Steinberg S., Bjornsdottir G., Rietveld C.A., Abdellaoui A., Nivard M.M., Johannesson M., Galesloot T.E., Hottenga J.J., Willemsen G., Cesarini D., Benjamin D.J., Magnusson P.K., Ullen F., Tiemeier H., Hofman A., van Rooij F.J., Walters G.B., Sigurdsson E., Thorgeirsson T.E., Ingason A., Helgason A., Kong A., Kiemenev L.A., Koellinger P., Boomsma D.I., Gudbjartsson D., Stefansson H., Stefansson K.* Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity // *Nature Neuroscience*. 2015. Vol. 18. No. 7. P. 953–955.
- [40] *Pravosudov V.V., Clayton N.S.* A test of the adaptive specialization hypothesis: population differences in caching, memory, and the hippocampus in black-capped chickadees (*Parus atricapilla*) // *Behavioral Neuroscience*. 2002. Vol. 116. No. 4. P. 515–522.
- [41] *Prokosch M.D., Coss R.G., Scheib J.E., Blozis S.A.* Intelligence and mate choice: intelligent men are always appealing // *Evolution and Human Behavior*. 2009. Vol. 30. No. 1. P. 11–20.
- [42] *Reader S.M., Laland K.N.* Animal innovation. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [43] *Salmon P.* Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory // *Clinical Psychology Review*. 2001. Vol. 21. No. 1. P. 33–61.
- [44] *Shettleworth S.J.* Cognition, evolution, and behavior. Oxford, UK: Oxford University Press, 2010.
- [45] *Thornton A., Lukas D.* Individual variation in cognitive performance: developmental and evolutionary perspectives // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012. Vol. 367. No. 603. P. 2773–2783.
- [46] *Tryon R.C.* Individual differences // *Comparative psychology* (rev. ed.). / Ed. by F.A. Moss. N. Y.: Prentice-Hall, 1942. P. 330–365.

2017

Дискретное моделирование межнейронных взаимодействий в мультитрансмиттерных сетях*

БАЗЕНКОВ Н. И., ВОРОНЦОВ Д. Д., ДЬЯКОНОВА В. Е., ЖИЛЯКОВА Л. Ю.,
ЗАХАРОВ И. С., КУЗНЕЦОВ О. П., КУЛИВЕЦ С. Г., САХАРОВ Д. А.
Искусственный интеллект и принятие решений.
2017. № 2. С. 55–73.

Введение

Знания о разнообразии нейротрансмиттеров (медиаторов) и их рецепторов служат прочным фундаментом нейро- и психофармакологии. Однако химическая неоднородность, присущая естественным нейронным популяциям, остается за рамками идеализаций, трактующих мозг как электрическую монтажную схему. Наша работа преследует две взаимосвязанные цели.

Первая цель — показать информационную значимость химического состава внеклеточного пространства. Она проявляется в важной роли несинаптических химических взаимодействий при формировании типов электрической активности нейронов и при нейромодулирующих эффектах. Чтобы в явном виде выявить эту роль, мы исследуем бессинаптический механизм коммуникации между нейронами при наличии только мультитрансмиттерных взаимодействий (т. н. объемной передачи — *volume transmission*). Эта редукция представляет собой сознательную идеализацию, которая призвана упростить моделирование широковещательных сигналов в нервных системах.

Вторая цель состоит в обосновании выбора дискретного аппарата для моделирования указанных выше процессов и построения жизнеспособной модели на его основе, которая обладала бы объяснительной и предсказательной силой.

Предлагаемая нами модель объединяет обе цели. Она представляет собой набор активных элементов, взаимодействующих по заданным правилам, которые динамически определяют топологию сети в зависимости от химического состава внеклеточного пространства. В дальнейших работах будет показано, что при модулирующих внешних воздействиях трансмиттеров то-

* Неполная версия статьи (сокращены математические подробности).

пология может быть быстро изменена или полностью перестроена. Таким образом, с одной стороны, предложенный математический аппарат соответствует биологическим реалиям, а с другой стороны, модель объясняет и предсказывает быстрые процессы перестройки взаимодействий между нейронами, выделение активных подсетей из больших сетей, которые невозможно отразить в моделях с жесткими связями и бинарным входным сигналом.

1. Биологические основы предлагаемого подхода — химическая коммуникация нейронов в мозге

Наука о мозге долго развивалась под знаком открытого в конце XVIII в. животного электричества. Парадигма электрофизиологии «стимул — ответ» подразумевала непрерывность проводящего субстрата, по которому возбуждение якобы бежит по рефлекторной дуге от сенсорного входа к эфферентному выходу. Парадигма оказалась ошибочной [1], но именно к ней, как это принято, адаптировали результаты исследований. Так, в частности, случилось со знаниями о секреции и рецепции нервными клетками физиологически активных веществ. Назначение этих веществ (нейротрансмиттеров, НТ) сводили к «передаче нервного импульса».

Биологическая альтернатива электроцентрическому мейнстриму возникла лишь в середине XX в. Согласно Х. С. Коштойанцу (1930–1961), НТ унаследованы от набора донервных регуляторных факторов [2]. Развитие этой плодотворной идеи продолжается поныне [3–7]. Современный взгляд на предмет можно сформулировать в форме следующих эмпирических обобщений.

- (1) **У любого организма, обладающего нервной системой, нейронные взаимодействия опосредуются набором НТ.** У организмов, принадлежащих к разным зоологическим типам, эти наборы примерно одинаковы [8–9].
- (2) **Мультитрансмиссерность присуща не только мозгу в целом, но и любому локальному сообществу нейронов, выполняющему функцию управления.** Это обобщение получено из знаний о нейронных ансамблях, генерирующих упорядоченные моторные команды (*central pattern generators*, CPGs) [6, 9, 10–13].
- (3) **Эффект смеси двух НТ не равен сумме их эффектов.** Экспериментов, подтверждающих это обобщение, пока немного [14]. Представляется, что за ним кроется резерв повышения информационной емкости нейронного ансамбля.
- (4) **Химическая коммуникация нейронов** осуществляется не только через синапсы, но и внесинаптически [15–19]. В синапсах реализуются эффекты индивидуальных трансмиссерных веществ. Внесинаптически чаще реа-

лизуются эффекты трансмиссерных смесей (баланса НТ) — как быстрые, так и относительно медленные (тонические). Это не два разных механизма химической сигнализации, а разные концы единого диапазона.

- (5) **Каждый НТ по-своему интегрирует мишени.** На нескольких «модельных» объектах (пиявка, улитка) было замечено, что серотонин влияет на разные органы согласованно, так что их суммарное действие складывается в хорошо координированное поведенческое состояние организма [20, 21]. Это частное наблюдение позволило предположить, что репертуар поведенческих состояний может соответствовать ассортименту НТ; соответственно, в паттерн-генерирующем нейронном ансамбле каждая фаза паттерна может интегрироваться специфической трансмиссерной молекулой [9]. Интегративные функции нейротрансмиссеров консервативно сохраняются в эволюции нервных систем [21–23].
- (6) **В локальном нейронном ансамбле гетерохимизм обеспечивает беспроводную коммуникацию** [9]. Молекулярная адресация сигнала более, чем проводная (синаптическая), лимитирована диффузией. Поэтому преимущества беспроводной коммуникации могут быть эффективно реализованы только в ограниченном объеме нервной ткани (сетчатка, CPGs и т.п.) [17–21]. Мысль, что нейронные сети могут быть образованы не только синаптическими, но и молекулярными связями, энергично развивается авторами, исповедующими концепцию «объемной передачи» (*volume transmission*) [24–25].
- (7) **Мультитрансмиссерные входы нейронного ансамбля обеспечивают зависимость его активности от контекста.** В хорошо изученных нейронных ансамблях (CPGs) собственная мультитрансмиссерность представлена немногими типами нейронов. Намного сильнее выражен гетерохимизм входных афферентов, которые опосредуют связь эндогенной активности ансамбля с внешним контекстом и обеспечивают адаптивный характер выходной активности [10, 26].
- (8) **Принятие решения о выборе из репертуара выходных команд ансамбля определяется балансом НТ.** В хорошо изученных ансамблях репертуар выходных команд невелик; выбор достигается посредством дискретизации континуума мультитрансмиссерной среды, омывающей ансамбль и формируемой входными сигналами. Это эволюционно консервативный механизм. Так, у совершенно не родственных животных изменение трансмиссерного баланса этой среды в пользу серотонина склоняет локомоторный генератор к выбору быстрого способа локомоции, а в пользу дофамина — к прекращению локомоции или выбору медленного ее варианта [26–28]. Многое, однако, остается неясным, в частности природа устойчивых состояний, лежащих в основе дискретизации мультитрансмиссерного контекста.

- (9) **Каждый НТ нужен мозгу по-своему.** На это прямо указывает биохимия. Так, некоторые эффекты серотонина вызваны его присоединением к белкам — серотонилированием. Фермент трансклутаминаза, обеспечивающий серотонилирование, может присоединять к белкам и другие транмиттерные моноамины — дофамин, гистамин, но присоединение идет в других местах, что придает белкам другие свойства. В этих реакциях каждая транмиттерная молекула специфична и не может быть заменена другой [29—31]. Тем не менее долго считалось, что нейротрансммиттеры дублируют друг друга, поэтому их разнообразие казалось лишненным смысла. Только в последние годы специфичность стали находить и в том, что разные нейротрансммиттеры предпочитают управлять разными функциями. Например, в состав генераторов моторного паттерна очень редко входят серотониновые нейроны, никогда — дофаминовые, зато в генераторах, как правило, встречаются нейроны, специализированные для секреции ацетилхолина и глутамата.

В заключение отметим, что опыт нейро- и психофармакологии уже много десятилетий свидетельствует о наличии в мозге нейромедиаторного пространства, не ограниченного синаптическими контактами, и о его функциональной значимости. В последние несколько лет появились (пока что немногочисленные) статьи, призывающие рассматривать самые разные нервные и психические болезни как следствие дисбаланса единой мульти-нейротрансммиттерной системы [например, 32]. Мульти-трансммиттерность существенно расширяет возможности нейронных взаимодействий и тем самым дает нейронным ансамблям (следовательно, и мозгу в целом) преимущества. Эти преимущества выявляются в ходе биологических исследований; математическое моделирование должно более четко показать их информационную значимость.

2. О математических моделях нейронов и нейронных сетей

В настоящее время существует большое разнообразие математических моделей, описывающих отдельные нейроны и сети из нейронов. Условно такие модели можно разделить на два больших класса, использующих диаметрально противоположные подходы.

К первому классу относятся так называемые *непрерывные модели*, описывающие биологические нейроны и происходящие в них процессы в виде систем дифференциальных уравнений.

2.1. Непрерывные модели

Одна из первых моделей, «интегрировать и сработать» — *«integrate-and-fire»*, предложенная в 1907 г. Л. Лапином [33], состоит из одного дифференциального уравнения, описывающего возрастание потенциала на мембране до порогового значения, при котором происходит скачок (спайк, или потенциал действия); затем напряжение на мембране сбрасывается до остаточного значения. Самая популярная из известных моделей — модель Ходжкина — Хаксли [34], описывающая возникновение и распространение вдоль аксона потенциала действия, разработана в 1952 г. Ее авторы удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине (1963). Модель представляет собой систему четырех дифференциальных уравнений, содержащих большое количество параметров, вследствие чего она имеет высокую вычислительную сложность и сильно зависит от начальных значений и подбора параметров. Одно из ее упрощений — модель ФитцХью — Нагумо (система из двух уравнений первого порядка), в которой нейрон представляет собой релаксирующий осциллятор, возбуждающийся путем положительной обратной связи разности потенциалов на мембране и восстанавливающийся с помощью отрицательной обратной связи [35, 36]. Модель Моррис — Лекара (1981) является комбинацией моделей Ходжкина — Хаксли и ФитцХью — Нагумо, описывающей динамику кальциевых и калиевых каналов [37]. В работе [38] на основе модели Ходжкина — Хаксли построена двухчастная модель нейрона, в которой динамики тела клетки и аксона задаются отдельно.

Существуют модели, учитывающие периодическую эндогенную активность нейронов, — осцилляторные нейронные сети из осциллирующих элементов, которые функционируют за счет их взаимодействий [39]. В [40] строится модель нейронных контуров, осциллирующих по тета- и гамма-ритмам. В [41, 42] описываются математические модели энторинально-гиппокампальной системы эпизодической памяти и париетальной коры, основанные на свободно-масштабируемых рекуррентных нейронных сетях осцилляторного типа.

Помимо указанных моделей, описывающих электрическую активность нейронов, имеются модели трансмиссивных взаимодействий между нейронами. В модели Коха и Сегева [43] вводится четыре типа рецепторов к двум трансмиссивам (глутамат и ГАМК), по-разному влияющих на активность нейронов. Ответ нейронов на отдельные нейротрансмиссивы моделируется расширением модели Ходжкина — Хаксли.

Обзор непрерывных вычислительных моделей нейронов, частей нейронов и нейронных сетей содержится в книге [44].

Главным достоинством таких моделей является их выразительная сила на нижнем уровне — они описывают процессы, происходящие на клеточной

мембране с высокой степенью точности. Однако это достоинство переходит в недостаток: обилие параметров, часть из которых невозможно измерить точно, делает модель неустойчивой к начальным данным и значениям параметров, которые часто приходится подбирать вручную. Продолжения этого недостатка — огромная вычислительная сложность, быстро растущая с увеличением числа взаимодействующих нейронов, а также отсутствие масштабируемости. Поэтому на основе таких моделей можно описывать только сети с небольшим числом нейронов. Так, в работе [38] строится вычислительная модель генератора центрального паттерна пищевой сети улитки; разработанная в [45] модель пачечного нейрона в [46] применена для построения взаимодействия интернейронов в генераторе центрального паттерна и мотонейронов в локомоторной системе насекомых; в модели [47] уравнения типа Ходжкина — Хаксли используются для описания нейронов головастика шпорцевой лягушки, проращивающих аксоны и формирующих новые синаптические связи.

Непрерывные модели, претендующие на описание нервных систем в целом, используют методы нелинейной динамики. Работа [48] содержит изложение основных понятий и принципов этого направления, а также обзор некоторых конкретных результатов.

2.2. Дискретные модели

Модели второго класса можно назвать *дискретными*. В противоположность непрерывным моделям они стремятся к максимальному упрощению процессов, происходящих в нейронах, благодаря дискретизации параметров, укрупнению масштаба событий и игнорированию многих информационно незначимых деталей. Наиболее распространенным типом дискретных моделей являются искусственные (формальные) нейроны и нейронные сети.

Впервые формальный нейрон и искусственная нейронная сеть (ИНС) из формальных нейронов были предложены Маккаллоком и Питтсом в 1943 г. [49]. В этой статье нейрон представлен как пороговый логический элемент, причем было показано, что сеть из таких элементов может моделировать любое утверждение логики высказываний. Модель Маккаллока — Питтса определила свое время и к тому же была написана в архаической системе логических обозначений. Широкую известность она приобрела в 1956 г. благодаря более прозрачному ее изложению в статье Клини [50]. Клини показал, что сети из элементов Маккаллока — Питтса эквивалентны конечным автоматам. С этой статьи начались активные исследования ИНС в двух независимых направлениях: как частный вид комбинационных логических схем, важный для приложений в вычислительной технике и дискретной автоматике, и как удобное средство для моделирования отдельных информационных процессов в нервных системах.

Во многих последующих работах, начиная с работ Розенблатта [51] (см. также [52, 53]), формальный нейрон представляется как пороговый элемент с двоичными входами $x_1, \dots, x_k$, имеющими различные действительные веса $w_1, \dots, w_k$, и двоичным выходом y , который возбуждается, когда линейная комбинация входных сигналов достигает порога P :

$$y_i(t+1) = 1, \text{ если и только если } \sum_{i=1}^k w_i x_i(t) \geq P. \quad (1)$$

Первым применением ИНС для моделирования интеллектуальных процессов стал перцептрон Розенблатта, предложенный в 1957 г. и описанный в книге [51]. Он представляет собой двухслойную нейронную сеть без обратных связей и предназначен для решения задач распознавания и классификации. Первый слой нейронов моделирует сетчатку. Распределение активности нейронов на сетчатке представляет входной образ. Обработка образа происходит только в одном (втором) слое; поэтому такой перцептрон часто называют однослойным. Качество распознавания определяется правильным подбором весов нейронов второго слоя. Процедура подбора называется обучением.

Исследования Розенблатта вызвали не только значительный поток работ, но и сильно завышенные ожидания. Однако после того как М. Минский и С. Пейперт [54] показали принципиальные ограничения перцептронов, интерес к ИНС на долгое время значительно упал. Он возродился только в конце 1970-х гг. и сохраняется до настоящего времени. Дальнейшее развитие ИНС связано с модификацией основных параметров сети — модели нейрона, архитектуры сети и процедур обучения. В настоящее время наиболее распространены сети, использующие различные усложненные модели нейрона Маккаллока — Питтса (в них пороговый сумматор (1) является одним из аргументов выходной функции активации) и многослойную архитектуру сети с обратными связями и разнообразными алгоритмами обучения.

Среди нейронных моделей, основанных на других принципах, отметим сеть Хопфилда [55] и ее модификации. Сеть Хопфилда представляет собой неориентированный граф произвольного вида без петель; тем самым все связи являются двусторонними. В вершинах графа помещены нейроны, которые в стандартной модели являются простыми пороговыми элементами*. Связям между нейронами приписаны веса. Состоянием сети в момент t является двоичный вектор активности нейронов в этот момент. В [55] показано, что из любого начального состояния сеть переходит в устойчивое состояние,

* В некоторых версиях сети Хопфилда нейрон имеет непрерывную функцию активации, которая стремится к обычной пороговой функции, когда некоторый параметр стремится к нулю.

которому соответствует локальный минимум энергии $E(t) = -0,5 \sum_{ij} w_{ij} s_i(t) s_j(t)$, где w_{ij} — вес связи между нейронами i и j , $s_i(t)$ и $s_j(t)$ — состояния активности этих нейронов; сумма берется по всем парам нейронов сети. Устойчивых состояний может быть несколько. Это позволяет использовать сеть Хопфилда как распознаватель-классификатор. Образом считается начальное состояние нейронов сети. Переход из него в k -е устойчивое состояние означает, что данный образ отнесен к k -му классу.

Подробный обзор моделей формальных нейронов и ИНС содержится в книгах [56, 57].

Продолжающееся совершенствование ИНС стимулируется не столько интересами нейробиологов, сколько успехами интеллектуальных технологий и ростом их применений. В частности, в настоящее время бурно развиваются алгоритмы глубинного обучения (*deep learning*) многослойных нейронных сетей [58–60], где под «глубиной» понимается количество слоев сети. Существуют различные архитектуры глубинного обучения: глубокие нейросети [59, 60], свёрточные нейронные сети [61], глубокие сети доверия [62, 63] и др. Диапазон задач, решаемых такими сетями, чрезвычайно широк. Он обусловлен их высокой способностью к решению многих видов слабоструктурированных и плохо алгоритмизуемых задач: распознавания изображений, речи и рукописных текстов, классификации различных объектов, задач диагностики, компьютерного зрения, обработки естественного языка и даже творческих задач.

ИНС представляют собой распределенные вычислительные архитектуры и не претендуют на моделирование биологических нейронов и нервных систем в целом. Поэтому до 2000-х гг. нейробиологи не проявляли к дискретным моделям существенного интереса. Ситуация резко изменилась с появлением нового дискретного аппарата сложных сетей [64–66], который оказался адекватным инструментом для описания структур разнообразных биологических, технических и социальных систем. Этот аппарат впервые позволил рассматривать реальные нейронные системы на макроуровне, т. е. исследовать их глобальные характеристики: степень кластеризации, среднюю длину путей и др. Поэтому он привлек значительное внимание нейробиологов и привел к появлению концепции «структурной и функциональной коннектомики» [67, 68], которая рассматривает нервную систему как сложную сеть — «коннектом». Узлы в такой сети — это участки мозга разной величины. Структурные сети призваны моделировать анатомические соединения участков мозга, функциональные сети отражают корреляции между активными зонами при различных состояниях и различной деятельности испытуемых (поисковое поведение, решение когнитивных задач, воспоминание и т. д.). Полный структурный коннектом с узлами-нейронами (все анатомические связи нервной системы) на сегодняшний день постро-

ен только для червя — нематоды *C. elegans* [69]. Однако надежда на то, что полный коннектом червя окажется полным коррелятом его поведения, не оправдалась [5].

2.3. Сравнительный анализ разных типов моделей

Непрерывные и дискретные модели описывают разные аспекты функционирования реальных нейронов и тем самым дополняют друг друга. В терминах непрерывных моделей можно довольно точно описывать физико-химические свойства и процессы в нейронах и нейронных сетях: прохождение спайков по аксону, процессы в синаптической щели, рост мембранного потенциала и т. д. Однако многие параметры этих описаний несущественны для описания информационных процессов в нервных системах — подобно тому, как для понимания работы компьютера не нужно знать физические процессы, происходящие в его элементах и схемах. Параметры, существенные для описания информатики нервной системы, это:

- входы и выходы нейронов, нейронных ансамблей, сетей, образованных ансамблями, и т. д. (в терминах синапсов и рецепторов);
- структура связей (электрических и химических) между нейронами и ансамблями;
- возможные входные и выходные сигналы (в терминах электрических сигналов и нейротрансмиттеров);
- характер зависимости выходных сигналов от входных (с учетом разных типов нейронов);
- временные последовательности сигналов и описание паттернов в этих терминах;
- наличие памяти у нейронов и ансамблей (в терминах дискретных состояний, меняющихся порогов и весов связей).

Первые два вида параметров (входы, выходы и структура связей) характеризуют структурные (статические) свойства нервных систем. Адекватным языком для их описания является язык теории графов. Остальные параметры характеризуют функциональные (динамические) свойства. Для относительно небольших нервных сетей адекватным языком для их описания является язык конечных автоматов. Для описания сетей с большим количеством нейронов потребуются новые подходы.

Примером работы, где автоматный язык используется для описания реальных нейронных систем, является статья [70]. В ней вся сложность клеточных механизмов, как и во всех искусственных нейронах, агрегирована в бинарных состояниях. Другой важной особенностью этой работы является

использование нейронов с разными типами активности: осцилляторы, нейроны с тонической активностью, нейроны-триггеры.

Для реализации поставленных нами целей существующие дискретные модели нуждаются в существенном расширении, которое должно происходить по нескольким направлениям.

Во всех описанных выше дискретных моделях нейроны соединены жесткими «проводными» связями — аксонами. Поэтому топология сети не может претерпевать быстрых изменений и перестроек. Наблюдаемые в живых системах выделения активных подсетей (ансамблей) из больших сетей, изменение ритмической активности, перестройки центральных генераторов паттернов нуждаются в принципиально ином языке описания. Разрабатываемый нами подход расширяет понятие нейронной сети: связями в предлагаемой модели являются не только попарные синаптические связи, но и транзиттерные взаимодействия нейронов через ВКП — общее внеклеточное пространство (*volume transmission*). Транзиттерные взаимодействия широкоэмиттерны, т.е. возникают сразу между многими нейронами ВКП, и гораздо более изменчивы, что позволяет динамично перестраивать структуру связей и тем самым реализовать процессы нейромодуляции.

Искусственные нейронные сети имеют очень мало общего с биологическими нейронными ансамблями, поскольку первые построены из одинаковых элементов, в то время как нейроны мозга функционально различны. Эти различия, по нашим представлениям, лежат в самой основе работы нервной системы, а вовсе не являются дополнительным (необязательным при упрощении) свойством нейронов. Как следствие, имеющиеся нейросетевые модели малоприспособны для предсказательного моделирования реальных нейронных сетей. Модели нейронных сетей должны быть гетерогенными по крайней мере в двух отношениях. Во-первых, они должны отражать информационно значимое разнообразие транзиттеров и чувствительных к ним рецепторов. Количество типов взаимодействий определяется количеством транзиттеров (и их комбинаций), присутствующих в модели. Взаимодействия между нейронами не бинарны, и модель из «черно-белой» превращается в «цветную»; традиционный язык логических (булевых) сетей [50, 53, 71] уже не годится. Во-вторых, модель должна включать нейроны с разными типами активности. Вариант такой типологии имеется в работе [70]. Необходима ее формализация в дискретных терминах.

Переход к большим сетям потребует новых средств структуризации сетей. В нейробиологии давно известно понятие ансамбля как основной функциональной единицы. Необходима формализация понятия ансамбля и сети из ансамблей, что позволит исследовать большие нейронные сети на уровне не отдельных нейронов, а крупных функциональных узлов.

3. Модель трансмиссер-специфического нейрона и гетерохимической нейронной сети

3.1. Объект моделирования

Предлагаемая модель призвана описать основные информационно значимые черты сильно упрощенного фрагмента нейронной системы. Эти черты таковы. Имеется множество нейронов, находящихся во внеклеточном пространстве (ВКП), в котором содержатся различные нейротрансмиссеры, которые либо выделяются нейронами этого пространства, либо поступают извне. Нейроны обладают рецепторами, причем каждый рецептор способен реагировать только на один вид трансмиссеров. Реакция рецептора заключается в его действии на потенциал мембраны нейрона: оно может иметь разный знак (возбуждающее либо тормозящее) и разную силу влияния (вес). Нейрон активируется (возбуждается), если сумма реакций рецепторов (с учетом их весов) превосходит пороговое значение, специфическое для каждого нейрона (см. формулу (1)). При этом он выделяет один трансмиссер, специфический для данного нейрона.

Нейроны разнородны; *тип нейрона* определяется тремя основными характеристиками:

- (1) трансмиссером, который он выделяет (трансмиссер-специфичность);
- (2) множеством рецепторов, которыми он обладает (способностью воспринимать те или иные трансмиссеры и типом реакции на них);
- (3) характером эндогенной активности.

Нейроны одного типа могут отличаться количеством рецепторов, их весами и величиной порога. Мы будем различать три типа нейронной активности. При этом предполагается, что время дискретно и разделено на такты.

1. Осциллирующий нейрон (осциллятор) — нейрон, который активируется сам каждые T_i тактов, если его не тормозят, на один такт. Например, при $T_i=3$ активность осциллятора будет представляться последовательностью: 100100100100...



Рис. 3.1. Осциллятор (рисунок из статьи [38]). Каждая пачка — один такт

2. Тонический нейрон — нейрон, имеющий постоянную активность в отсутствие торможения извне: 11111...

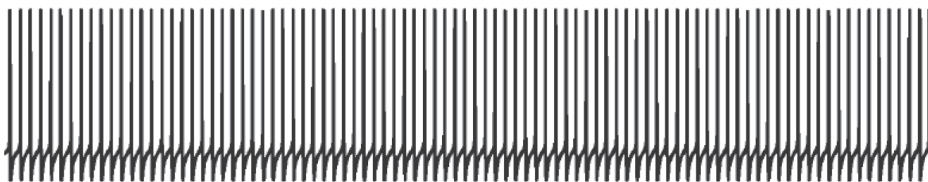


Рис. 3.2. Тонический нейрон (рисунок из статьи [38])

3. Молчащий нейрон — это классический формальный нейрон. Он активируется, только если его возбудить, и возбуждение превысит порог активации. Возбуждение возможно с задержкой (отложенное возбуждение).



Рис. 3.3. Молчащий нейрон

В предлагаемой версии модели вводятся дополнительные упрощения:

- взаимодействие нейронов происходит посредством нейротрансмиттеров только через ВКП, без участия синапсов. Эта сознательная редукция призвана обратить внимание на важность широковещательных сигналов в нервных системах и показать, что все информационные возможности традиционных «синаптических» моделей сохраняются в предлагаемой модели. При этом в ней возможно и локальное взаимодействие между двумя нейронами: оно возникает в случае, когда только один нейрон выделяет некоторый транзиттер и только один (отличный от первого) нейрон имеет соответствующие рецепторы;
- транзиттер, попавший в ВКП, существует в нем ровно один такт;
- уровень концентрации транзиттеров в ВКП не учитывается: считается, что транзиттер либо отсутствует в ВКП, либо его количества достаточно, чтобы на него среагировали все соответствующие рецепторы.

3.4. Сеть, порождаемая моделью

Описанную модель можно представить сетью типа рис. 3.4а, в узлах которой находятся нейроны со слотами, а все взаимодействия происходят через ВКП: существуют только связи от выходов нейронов к ВКП (выделение транмиттеров нейронами) и от ВКП к слотам нейронов (прием транмиттеров из ВКП рецепторами нейронов).

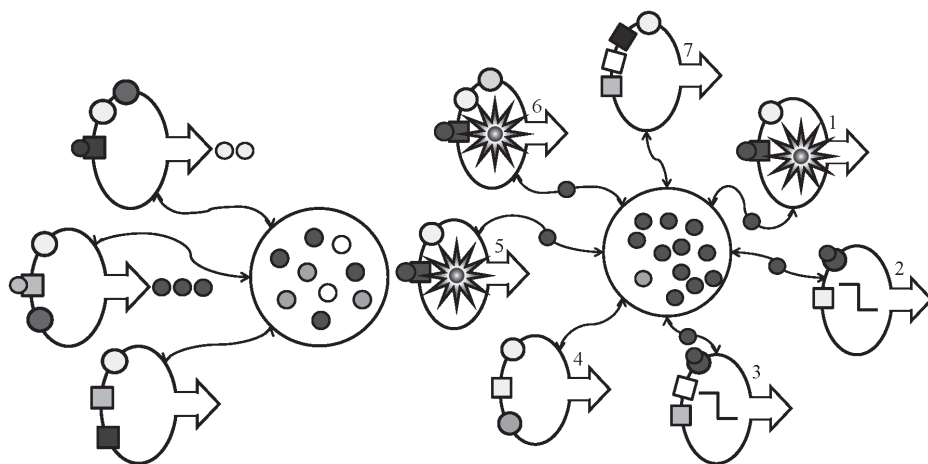


Рис. 3.4. а) Формальные нейроны и ВКП, б) Активация подсети отдельным типом фишек

Каждый информационно значимый в этой сети тип фишек (тип, к которому имеются слоты) может выделить свою подсеть (рис. 3.4б). На рисунке показано, как наличие в ВКП фишек одного цвета выделяет подсеть из нейронов, у которых имеются плюс-слоты того же цвета. Нейроны, не имеющие слотов этого цвета (нейроны 4 и 7) или имеющие минус-слоты того же цвета (нейроны 2 и 3), «молчат».

4. Примеры

4.1. Построение двухфазного ритма

Один из возможных механизмов генерации двухфазного ритма заключается в соединении осцилляторного нейрона N_1 с молчащим нейроном N_2 . Осцилляторный нейрон задает ритм (*pacemaker*), а молчащий адаптируется под его частоту (*follower*).

На рис. 4.1 показана схема взаимодействия нейронов и генерируемый сетью ритм.

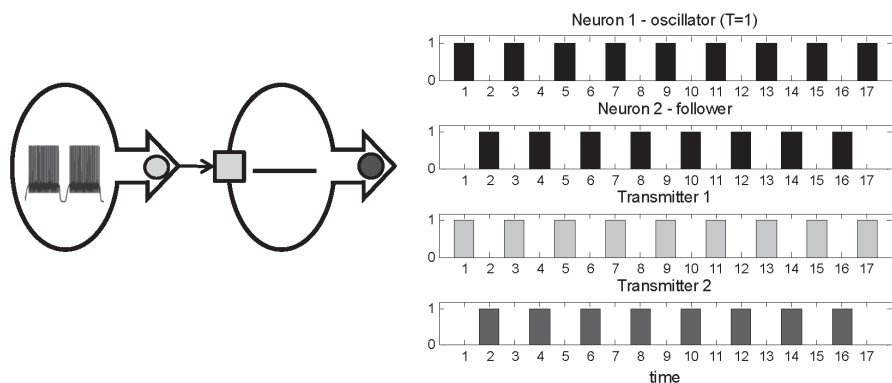


Рис. 4.1. Генератор из двух нейронов: осциллятор (период = 1) + молчащий нейрон

4.2. Трехфазный генератор

Одним из известных модельных примеров для исследования генераторов паттернов является пищевой генератор улитки *Lymnaea* [46]. Ритм генератора задается тремя нейронами, каждый из которых отвечает за разные стадии процесса заглатывания пищи. Описание этого ритма в модели Ходжкина — Хаксли приводит к решению системы однородных дифференциальных уравнений с 38 неизвестными [46]. Здесь мы воспроизведем трехфазный ритм средствами дискретной модели.

Рассмотрим три нейрона N_1 , N_2 , N_3 , каждый из которых секретирует свой трансмиссер: a , b и c . Будем называть эти трансмиссеры *трансмиссерами фазы*. Рассмотрим две подзадачи.

Подзадача 1. Построить на нейронах N_1 , N_2 , N_3 трехфазный цикл N_1 - N_2 - N_3 ..., сохраняющий активность в отсутствие внешних воздействий.

Подзадача 2. Остановка цикла активностью нейрона N_3 . Должен получиться ритм 3—3—3... Это соответствует состоянию насыщения, когда пищевая активность остановлена.

Рассмотрим первую из подзадач. Зададим типы нейронов. Нейроны N_1 и N_3 — осцилляторы, нейрон N_2 — молчащий. Характеристики нейронов приведены в таблице 4.1. Отметим, что модельные типы нейронов в генераторе могут не соответствовать биологическому генератору. Здесь мы пытаемся только воспроизвести наблюдаемое в экспериментах поведение с помощью дискретной модели с внесинаптическими взаимодействиями. Программная реализация модели и рассмотренные примеры находятся в открытом доступе [74].

На рис. 4.2а представлены все взаимодействия через ВКП; на рис. 4.2б та же схема взаимодействий изображена в жестких связях для простоты восприятия. На рис. 4.3 показан ритм 1—2—3, генерируемый тремя нейронами. Отметим, что, хотя первые такты ритма зависят от начального состояния нейронов,

Таблица 4.1

Характеристики нейронов трехфазного генератора

Нейрон	Тип активности	Выход	Рецепторы		
			<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
N_1	Осцилятор, $T=2$	<i>a</i>	0	-1	-1
N_2	Молчащий	<i>b</i>	+1	0	0
N_3	Осцилятор, $T=3$	<i>c</i>	-1	-1	0

начиная с некоторого такта генератор воспроизводит ритм 1–2–3 независимо от начального состояния.

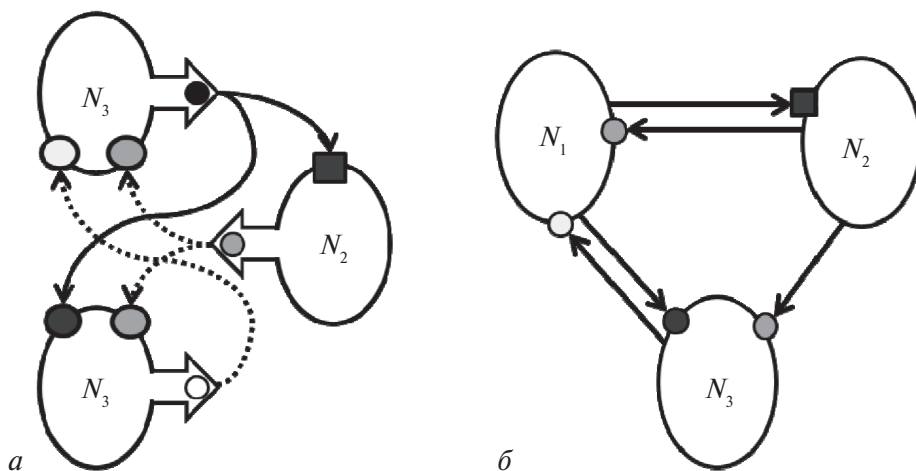


Рис. 4.2. а. Взаимодействия трех нейронов через внутриклеточное пространство; б. Схематическое представление этих взаимодействий в виде ребер графа

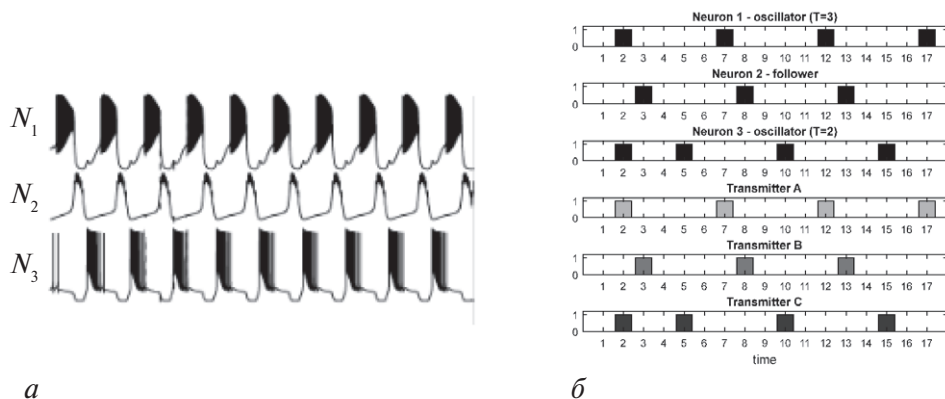


Рис. 4.3. Ритм N_1 - N_2 - N_3 -... пищевого генератора для разной начальной активности нейронов. а. Ритм, полученный непрерывной моделью из [46]. б. Ритм, полученный дискретной моделью

4.3. Остановка трехфазного ритма

Одним из типичных вариантов работы генератора является ритм, когда третий нейрон активен постоянно, подавляя активность N_1 и N_2 . Для получения такого ритма необходимо сократить период перезарядки третьего нейрона до нуля, что, фактически, превращает его в тонический нейрон. Такое воздействие может быть оказано внешним модулирующим трансмисмиттером. В данной статье модулирующие воздействия еще не формализованы. Пример просто показывает принципиальную возможность такой перестройки генератора и дальнейшее направление развития модели. На рис. 4.4 показан ритм с остановленным циклом.

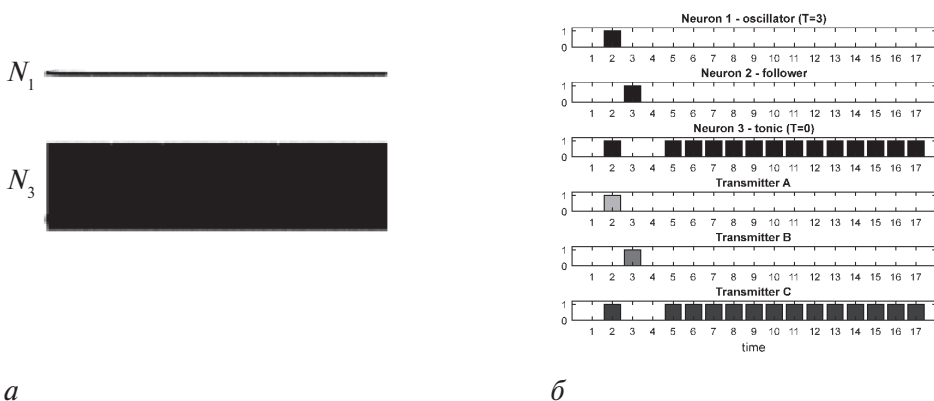


Рис 4.4. Остановка трехфазного цикла генератора. а. Остановленный ритм из [46]. Нейрон N_3 подавляет активность N_1 . Нейрон N_2 не показан. б. Остановленный ритм в дискретной модели. Нейрон N_3 действует как тонический

Заключение

Описанная модель представляет собой максимальное упрощение механизмов химического взаимодействия нейронов. Дальнейшее ее расширение планируется производить сразу по нескольким направлениям: (1) учет концентрации трансмисмиттеров в ВКП, (2) введение нетривиального (больше чем один такт) времени жизни фишек, (3) введение модулирующих эффектов нейротрансмисмиттеров, (4) добавление типов активности нейронов.

Литература

- [1] Mulloney B., Smarandache C. Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience // Front. Behav. Neurosci. 2010. Vol. 4. No. 45. P. 1–8.

- [2] *Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.* Хачатур Седракович Коштойанц. Гл. 3: Работы по химическим основам механизмов нервной деятельности. М.: Наука, 1986. С. 106–162.
- [3] *Бузников Г. А.* Донервные трансмиттеры как регуляторы эмбриогенеза. Современное состояние проблемы // *Онтогенез*. 2007. Т. 38. № 4. С. 262–270.
- [4] *Brezina V.* Beyond the wiring diagram: signalling through complex neuromodulator networks // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2010. 12. Vol. 365. No. 1551. P. 2363–2374.
- [5] *Bargmann C. I.* Beyond the connectome: How neuromodulators shape neural circuits // *BioEssays*. 2012. Т. 34. No. 6. P. 458–465.
- [6] *Сахаров Д. А.* Биологический субстрат генерации поведенческих актов // *Журн. общ. биологии*. 2012. Т. 73. № 5. С. 334–348.
- [7] *Marder E., Goeritz M. L., Otopalik A. G.* Robust circuit rhythms in small circuits arise from variable circuit components and mechanisms // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. Vol. 31. P. 156–163.
- [8] *Florey E.* Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom // *Fed. Proc.* 1967. Vol. 26. P. 1164–1178.
- [9] *Сахаров Д. А.* Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // *Журн. эвол. биохим. физиол.* 1990. Т. 26. № 5. С. 733–741.
- [10] *Dynamic biological networks: The stomatogastric nervous system* / Ed. by R. M. Harris-Warrick, E. Marder, A. I. Selverston, M. Moulins. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- [11] *Dickinson P. S.* Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. Vol. 16. P. 604–614.
- [12] *Katz P., Grillner S., Wilson R., Borst A., Greenspan R., Buzsáki G., Martin K., Marder E., Kristan W., Friedrich R., Chklovskii D.* Vertebrate versus invertebrate neural circuits. *Curr. Biol.* 2013. Vol. 23. No. 12. P. R504–6.
- [13] *Балабан П. М., Воронцов Д. Д., Дьяконова В. Е., Дьяконова Т. Л., Захаров И. С., Коршунова Т. А., Орлов О. Ю., Павлова Г. А., Панчин Ю. В., Сахаров Д. А., Фаликман М. В.* Центральные генераторы паттерна (CPGs) // *Журн. высш. нерв. деят.* 2013. Т. 63. № 5. С. 1–21.
- [14] *Дьяконова Т. Л.* Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // *Нейрофизиология*. 1991. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- [15] *Vizi E. S., Kiss J. P., Lendvai B.* Nonsynaptic communication in the central nervous system // *Review. Neurochem. Int.* 2004. Vol. 45. P. 443–451.
- [16] *De-Miguel F. F., Trueta C.* Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2005. Vol. 25. P. 297–312.
- [17] *Sem'yanov A. V.* Diffusional extrasynaptic neurotransmission via glutamate and GABA // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2005. Vol. 35. P. 253–266.
- [18] *Dyakonova T. L., Dyakonova V. E.* Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release // *J. Comp. Physiol. A.* 2010. Vol. 196. No. 8. P. 529–541.
- [19] *Botta P., Demmou L., Kasugai Y., Markovic M., Xu C., Fadok J. P., Lu T., Poe M. M., Xu L., Cook J. M., Rudolph U., Sah P., Ferraguti F., Lüthi A.* Regulating anxiety with extrasynaptic inhibition // *Nat. Neurosci.* 2015. Vol. 18. No. 10. P. 1493–500.
- [20] *Lent C. M., Dickinson M. H.* Serotonin integrates the feeding behavior of the medicinal leech // *J. Comp. Physiol. A.* 1984. Vol. 154. P. 457–471.
- [21] *Сахаров Д. А.* Интегративная функция серотонина у примитивных *Metazoa* // *Журн. общ. биол.* 1990. Т. 51. С. 437–449.

- [22] Дьяконова В. Е. Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных // Журн. эвол. биохимии и физиологии. 2001. Т. 4. С. 253–261.
- [23] Дьяконова В. Е. Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 3. С. 3–20.
- [24] Agnati L. F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission // *Neurosci.* 1995. Vol. 69. No. 3. P. 711–726.
- [25] Agnati L. F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission // *Brain Res. Rev.* 2010. Vol. 64. No. 3. P. 137–159.
- [26] Дьяконова В. Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журн. высш. нерв. деят. 2012. Т. 62. № 6. С. 1–17.
- [27] Kabotyanski E. A., Sakharov D. A. Monoamine dependent behavioural states in the pteropod mollusk *Clione limacina* // *Symp. Biol. Hung.* 1988. Vol. 36. P. 463–476.
- [28] Ghosh D. D., Sanders T., Hong S., McCurdy L. Y., Chase D. L., Cohen N., Koelle M. R., Nitzbach M. N. Neural architecture of hunger-dependent multisensory decision making in *C. elegans* // *Neuron.* Nov. 2016. Vol. 12.
- [29] Hummerich R., Schloss P. Serotonin — more than a neurotransmitter: transglutaminase-mediated serotonylation of C6 glioma cells and fibronectin // *Neurochem. Int.* 2010. Vol. 57. P. 67–75.
- [30] Walther D. J., Stahlberg S., Vowinkel J. Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoaminylation deregulation diseases // *FEBS J.* 2011. Vol. 278. P. 4740–4755.
- [31] Ivashkin E., Khabarova M. Y., Melnikova V., Nezhlin L. P., Kharchenko O., Voronezhskaya E. E., Adameyko I. Serotonin mediates maternal effects and directs developmental and behavioral changes in the progeny of snails // *Cell. Reports.* 2015. Vol. 12. P. 1144–1158.
- [32] Werner F. M., Covenas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in Parkinson's disease: A multi-neurotransmitter system // *J. Cytol. Histol.* 2014. Vol. 5. P. 266.
- [33] Abbott L. F. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907) // *Brain Research Bulletin.* 1999. Vol. 50. No. 5/6. P. 303–304.
- [34] Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve // *J. Physiol. (Lond.)* 1952. Vol. 116. P. 500–544.
- [35] FitzHugh R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. Chapter 1 // *Biological Engineering* / Ed. by H. P. Schwan. N. Y.: McGraw–Hill Book Co., 1969. P. 1–85.
- [36] Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon // *Proc. IRE.* 1962. Vol. 50. P. 2061–2070.
- [37] Morris C., Lecar H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber // *Biophys. J.* 1981. Vol. 35 (1). P. 193–213.
- [38] Vavoulis D., Straub V., Kemenes I., Kemenes G., Feng J., Benjamin P. Dynamic control of a central pattern generator circuit: a computational model of the snail feeding network // *European Journal of Neuroscience.* 2007. Vol. 25. P. 2805–2818.
- [39] Борисюк Г. Н. и др. Осцилляторные нейронные сети. Математические результаты и приложения // Матем. моделирование. 1992. Т. 4. № 1. С. 3–43.
- [40] Tsukerman V. D., Kulakov S. V. 2015. A temporal ratio model of the episodic memory organization in the ECI-networks // *Contemporary Engineering Sciences.* 2015. Vol. 8. P. 865–876.

- [41] Цукерман В.Д. Математическая модель решения когнитивных задач в париетальной коре мозга // Седьмая междунар. конф. по когнитивной науке: Тезисы докл. Светлогорск, 20–24 июня 2016 г. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2016. С. 610–612.
- [42] Hyafil A., Fontolan L., Kabdebon C., Gutkin B., Giraud A. L. Speech encoding by coupled cortical theta and gamma oscillations // 2015. eLife; 4: e06213.
- [43] Koch C., Segev I. Methods in neuronal modeling: from ions to networks. 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press, 1999.
- [44] Sterratt D., Graham B., Gillies A., Willshaw D. Principles of computational modelling in neuroscience. Cambridge University Press, 2011.
- [45] Ghigliazza R., Holmes P. Minimal models of bursting neurons: The effects of multiple currents and timescales // SIAM J. Appl. Dyn. Syst. 2004. Vol. 3. No. 4. P. 636–670.
- [46] Ghigliazza R., Holmes P. A minimal model of a central pattern generator and motoneurons for insect locomotion // SIAM J. Appl. Dyn. Syst. 2004. Vol. 3. No. 4. P. 671–700.
- [47] Roberts A. et al. Can simple rules control development of a pioneer vertebrate neuronal network generating behavior? // J. Neurosci. January 8, 2014. Vol. 34. No. 2. P. 608–621.
- [48] Рабинович М. И., Мюезинолу М. К. Нелинейная динамика мозга: Эмоции и интеллектуальная деятельность // Успехи физических наук. 2010. Т. 180. № 4. С. 371–386.
- [49] McCulloch W. S., Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity // Bull. Math. Biophys. 1943. Vol. 5. P. 115–133. (Русск. пер.: Мак-Каллок У. С., Питтс В. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности // Автоматы. М., 1956. С. 363–384.)
- [50] Kleene S. C. Representation of events in nerve nets and finite automata // Automata studies / Ed. by C. E. Shannon, J. McCarthy. Princeton, Princeton University Press, 1956. (Русск. пер.: Клини С. К. Представление событий в нервных сетях и конечных автоматах // Автоматы / Под ред. К. Э. Шеннона, Дж. Маккарти. М.: ИЛ, 1956. С. 15–67.)
- [51] Розенблатт Ф. Принципы нейродинамики: Перцептроны и теория механизмов мозга. Principles of Neurodynamic: Perceptrons and the Theory of Brain Mechanisms. М.: Мир, 1965.
- [52] Amari S. I. Learning patterns and pattern sequences by self-organizing nets of threshold elements // IEEE Transactions on Computers. 1972. 100 (21). No. 11. P. 1197–1206.
- [53] Wang R.-S., Albert R. 2013. Effects of community structure on the dynamics of random threshold networks // Physical Review. 2013. Vol. E87.
- [54] Минский М.: Пе́йнепм С. Перцептроны. М.: Мир, 1971.
- [55] Hopfield J. J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities // Proceedings of National Academy of Sciences. 1982. Vol. 79. No. 8.
- [56] Haykin S. Neural networks: A comprehensive foundation. 2nd ed. Prentice-Hall, 1999. (Русск. пер.: Хайкин С. Нейронные сети: полный курс. 2-е изд. М.: Издат. дом «Вильямс», 2006.)
- [57] Haykin S. Neural networks and learning machines. 3rd ed. Prentice Hall, 2009.
- [58] LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning // Nature. 2015. 521 (7553). P. 436–444.
- [59] Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. Deep learning. MIT Press, 2016.
- [60] Deng L., Yu D. Deep learning: Methods and applications // Foundations and Trends in Signal Processing. 2014. Vol. 7. No. 3–4. P. 1–199.
- [61] Convolutional Neural Networks (LeNet) — DeepLearning 0.1 documentation. DeepLearning 0.1. LISA Lab. (URL: <http://deeplearning.net/tutorial/lenet.html> — дата обращения 03.11.2016)

- [62] *Bengio Y., Lamblin P., Popovici P., Larochelle H.* Greedy layer-wise training of deep networks, advances in neural information processing systems 19. Cambridge, MA: MIT Press, 2007.
- [63] *Hinton G. E., Osindero S., Teh Y. W.* A fast learning algorithm for deep belief nets // *Neural Computation*. 2006. Vol. 18. P. 1527–1554.
- [64] *Dorogovtsev S.* Lectures on complex networks. Oxford: Oxford Univer. Press, 2010.
- [65] *Jackson M. O.* Social and economic networks. Princeton Univer. Press, 2008.
- [66] *Кузнецов О. П.* Сложные сети и распространение активности // *Автоматика и телемеханика*. 2015. № 12. С. 3–26.
- [67] *Baronchelli A., Ferrer-i-Cancho R., Pastor-Satorras R., Chate N., Christiansen M. H.* Networks in Cognitive Science // *Trends in Cognitive Sciences*. 2013. Vol. 17. No. 7.
- [68] *Bullmore E., Sporns O.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature Reviews Neuroscience*. 2009. Vol. 10. P. 186–198.
- [69] Проект «Open Connectome» // <http://www.openconnectomeproject.org/> — дата обращения 03.11.2016.
- [70] *Roberts P. D.* Classification of temporal patterns in dynamic biological networks // *Neural Computation*. 1998. Vol. 10. No. 7. P. 1831–1846. (Massachusetts Institute of Technology.)
- [71] *Burks A. W., Wright G. B.* Theory of logical nets // *Proc. IRE*. 1953. Vol. 41. No. 10. P. 1357–1365.
- [72] *Жилякова Л. Ю.* Сетевая модель распространения нескольких видов активности в среде сложных агентов и её приложения // *Онтология проектирования*. 2015. Т. 5. № 3 (17). С. 278–296.
- [73] *Жилякова Л. Ю., Кузнецов О. П.* Принципы дискретного моделирования гетерохимических механизмов в нервных системах // XVIII междунар. науч.-технич. конф. «Нейроинформатика-2016»: Сб. науч. трудов. В 3 ч. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ, 2016. С. 82–90.
- [74] MultiCPG: Multi-transmitter central pattern generator simulation tool // URL: <https://github.com/bazenkov/MultiCPG>

Часть III

Выйти из круга

1972

Почему нейроны разные?

САХАРОВ Д. А. Природа. 1972, № 10. С. 52–62 (сокр.).

Почему нейроны разные? Этим вопросом невольно задается каждый, кто вовлечен в изучение нервной системы. Отчего у человека и других животных много медиаторов — веществ, посредством которых нейроны осуществляют свои регуляторные воздействия, или, как говорят физиологи, свои синаптические эффекты?

Нейрофизиолог заведомо знает, что, раздражая определенные нервные клетки, он сможет наблюдать выделение медиатора — ацетилхолина, тогда как при раздражении других клеток и медиатор из синаптических окончаний выделится другой, например норадреналин. Нейрогистолог, взяв срезы мозга и проведя гистохимическую реакцию, с уверенностью получит зеленое свечение норадреналина в совершенно определенных клетках; другие нейроны будут иметь желтое свечение — в них синтезируется другой медиатор, серотонин; большинство же клеток останется на срезе невидимыми, потому что примененный метод заставляет светиться только немногие из медиаторных веществ. Нейрохимику известно, что у нейронов с разными медиаторами различны белки, заключенные вместе с медиатором в секреторных органеллах, и неодинаковые синтезирующие системы — наборы ферментов: весь сложный оркестр химии нейрона играет музыку, заказанную медиатором.

Только нейрокибернетик не знает наших забот, и в построенных им искусственных нервных системах все нейроны взаимодействуют между собой посредством одинаковых электрических сигналов. В живой же нервной системе нейроны качественно различны. Зачем? Может быть, так удобнее различать сигналы?

Не будет преувеличением сказать, что это — самый острый вопрос современной нейробиологии, потому что ни в каком другом разделе нашей науки нет такого острого несоответствия между лавиной фактов и отсутствием теории. Вместе с тем этот вопрос крайне важен для практической медицины: понимание природы качественных различий между нейронами должно под-

сказать, как искать и где применять фармакологические агенты, избирательно бьющие по одним нейронам и синапсам, но безразличные для других.

Каких-нибудь два десятилетия назад, когда нейрология довольствовалась знанием двух медиаторов, задача предстоящих исследований рисовалась достаточно просто: нужно определить, какие клетки — холинергические, какие — адренергические. Бытовала даже теория, что те и другие чередуются в рефлекторной дуге.

В наши дни становится всё труднее перечислять по памяти вещества, медиаторная функция которых почти не вызывает сомнений у специалистов: три катехоламина, серотонин, ацетилхолин, глицин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота. Недавно благодаря серии убедительных экспериментов в список медиаторов попал аденозинтрифосфат или какое-то близкое к нему соединение. Наконец, целая группа пептидов, секретируемых разными нейронами подбугровой области мозга: вазопрессин, окситоцин, а также факторы, которые держат под своим контролем железистые клетки передней доли гипофиза. Правда, эти вещества выделяются в кровь и уже с ее помощью доносятся до клеток-мишеней, поэтому их удобнее называть не медиаторами, а гормонами. Но у низших животных вещества, секретируемые окончаниями пептидергических нейронов, сплошь и рядом действуют на клетки-мишени через обычную синаптическую щель, т. е. служат медиаторами. Понятно, что не способом доставки выделившегося агента определяется химическая специфичность нервной клетки.

Каждый месяц свежие выпуски специальных журналов приносят сообщения о новых фактах выяснения медиаторной специфичности тех или иных нейронов у тех или иных животных. Время от времени появляются новые кандидаты в медиаторы, но и без того ясно: однозначная по своей физиологической природе синаптическая функция выполняется посредством совершенно разных химических механизмов.

Это довольно странно. Как известно, живая природа определенно предпочитает изохимизм* одинаковых функций. Множественность механизмов синаптической передачи — исключение из общего правила, и этому исключению надо найти оправдание.

Множественное происхождение нейронов

Для объяснения качественных химических различий между нейронами нами предложена гипотеза [1], которая сводится к следующему.

* Изохимизм — одинаковая химическая основа различных проявлений той или иной функции организма. Так, разные формы движений (мышечные сокращения, биения ресничек и т. п.) обеспечиваются сходными биохимическими процессами; у неродственных организмов, способных к свечению, химическая основа биолюминесценции одинакова, и т. д.

Нервная система всегда представляет собой сборное образование: в ней объединились, чтобы взаимодействовать между собой, клетки, которые в далеком прошлом стали нейронами независимо друг от друга. Те из них, которые имеют общее происхождение, проявляют общий тип химизма, пронесенный через всю долгую историю развития нервной системы. И напротив, различные типы химизма у клеток, имеющих разное происхождение.

Короче говоря, множественность медиаторных механизмов объясняется генетическими, а не функциональными или какими-либо иными причинами.

Мозг в этом смысле можно уподобить некоей международной организации: собравшиеся в ней на сессию представители разных стран — люди одной профессии, дипломаты, они без труда общаются и взаимодействуют, но вместе с тем каждый делегат остается сыном своих родителей, либо белых, либо черных, либо желтых, — и ни профессия дипломата, ни даже образ его мыслей не в силах повлиять на цвет его кожи.

Необходимо пояснить, что независимое возникновение нейронов в разных тканевых источниках — явление, известное биологам еще с конца прошлого века. Оно нередко наблюдается у низших животных, у которых нервные клетки еще не покинули источников своего происхождения — «не съехались на свою сессию». Гипотеза постулирует наличие причинной связи между множественным происхождением нейронов и множественностью медиаторных механизмов. Если принять, что химическая специфичность — это консервативный, филогенетически устойчивый признак нервных клеток, то такая связь должна существовать.

Итак, в рамках предложенной гипотезы, первичная причина того, что нейроны разные, — различие их происхождения.

Общность медиаторного химизма — указание на общность происхождения нейронов, на их гомологию.

Альтернатива

Произнеся слово «гомология», мы прошли к точке, в которой теоретически допустима единственная альтернатива — аналогия. Если сходство обусловлено не общностью происхождения, то причиной его может быть только одинаковость выполняемых задач. Иными словами, нужно предположить, что на ранних этапах истории нервной системы все нейроны обладали одинаковым малоспециализированным химизмом, а затем по мере углубления функциональной специализации разных групп нервных клеток всё более специализированным становился и их медиаторный обмен, и так возникли медиаторные различия между нейронами.

Такая точка зрения в самом деле довольно распространена как нечто само собой разумеющееся. Из нее вытекает, что медиаторная специфичность нервных клеток должна быть более выраженной у высших животных, чем у низших. Другое следствие — что в разных линиях эволюции нервной системы нейроны, сталкивающиеся со сходными функциональными задачами, должны независимо друг от друга приобрести сходный медиаторный химизм. Это и будут аналогичные структуры.

Науке о животных тканях известно немало примеров поразительного сходства структур, не родственных по своему происхождению. Этой стороной эволюции клеток и тканей много занимался крупный знаток и исследователь нервной системы А. А. Заварзин, который еще в 1934 г. сформулировал «закон параллельных рядов тканевой эволюции» [2].

Заварзин описал целую серию аналогичных структур в нервных органах, например независимо приобретенное позвоночными, насекомыми и головоногими замечательное сходство нейронной организации зрительных центров.

Заслуги Заварзина в изучении механизмов тканевой эволюции очень велики, и, видимо, поэтому многим его последователям представляется, что эти механизмы исчерпывающе описываются законом, который сформулировал Заварзин. Но весь опыт эволюционной биологии утверждает, что характеристики, приобретенные клетками и тканями в результате их исторического развития, определяются двумя факторами — направлением специализации и происхождением. Второй, генетической стороной вопроса Заварзин практически не занимался — с ней связано имя другого советского гистолога Н. Г. Хлопина. Именно Хлопин на основе большого сравнительного и экспериментального материала пришел к выводу, что и специализируясь в разных направлениях, ткани стойко сохраняют некоторые специфические свойства в память об источниках своего происхождения. Поэтому, по мнению Хлопина, естественная система тканей должна основываться не на функциональном, а на генетическом, генеалогическом принципе [3].

Н. Г. Хлопин убедительно показал, что любая ткань: мышечная, покровная и т. д. — имеет сборную природу, объединяя в себе конвергентные (сходные) ткани разного происхождения. Однако для нервной ткани (и только для нее!) Хлопин делал исключение, оставив нейроны за пределами своей глубоко обоснованной теории. Признавая нейроны высокоорганизованных животных «весьма разнообразными», Хлопин вместе с тем отмечал у них и «морфофизиологические черты сходства», которые, по его мнению, «имеют своей причиной единство происхождения» [3: 403]. Развивая эту мысль, он писал:

В противоположность мышечным тканям, возникающим во многих случаях конвергентно и параллельно из разных источников на очень разных этапах

эволюции и поэтому относящихся к совершенно различным тканевым типам естественной гистологической системы, нейроны всех организмов в филогенезе и онтогенезе связаны с эктодермой... Можно думать, что филогенетический возраст разных нейронов... неодинаков и что на последующих этапах эволюции к более древним элементам нервной системы присоединяются и более новые.

Но эти молодые генерации нейронов, по утверждению Хлопина, возникают «из того же гистогенетического источника, что и более древние [3: 403].

Как видим, Хлопин даже соглашался с фактом неоднократного возникновения нервных клеток, но при этом вменял им в обязанность возникать из общего гистогенетического источника, отказывая нейронам в той «полифилетичности», которую признавал за мышечными и всеми другими специализированными клетками. Для этого приходилось насильственно обходиться с некоторыми прочно установленными фактами, в частности с данными о независимом развитии нервных клеток в производных эктодермы, энтодермы и целомического эпителия* у ряда беспозвоночных. Упоминая об этих данных, Хлопин высказывал сомнения в их достоверности и писал, что надо проверить, не в результате ли миграции из эктодермы появляются нейроны среди клеток неэктодермального происхождения.

В отличие от Хлопина, специально интересовавшегося историей развития клеток и тканей, авторы большинства гистологических руководств, в том числе и самых современных, предпочитают вообще не упоминать о «неудобных» фактах, относящихся к ранним этапам эволюции нервной системы, без всяких оговорок называя эктодерму единственным и универсальным источником происхождения нейронов.

Остается, однако, фактом, что и Н. Г. Хлопин и А. А. Заварзин — оба основателя эволюционной гистологии, — несмотря на большое различие своих теоретических подходов, поддерживают своими высказываниями противоположное нашей гипотезе представление об исходной однородности нейронной популяции. Исходя из этого представления, полагалось бы думать, будто появление разных типов химической специфичности вызвано дивергентной дифференциацией нервных клеток и будто результаты этой дифференциации могут конвергентно оказываться сходными в разных линиях эволюции нервной системы.

Таким образом, в принципе возможны два внутренне непротиворечивых способа ответить на вопрос, поставленный в заголовок этой статьи. Различие между ними видно из таблицы 1.

* Целом, или вторичная полость тела, — полость между стенкой тела и внутренними органами, имеющаяся у кольчатых червей, моллюсков, хордовых и некоторых других животных. Стенка целома построена из клеток целомического эпителия, которые, дифференцируясь, дают начало ряду производных, в частности мышцам, железам.

Теперь ясно, на что обращать внимание при рассмотрении фактических данных.

Таблица 1

	Гипотеза	Альтернатива
Происхождение нейронов	множественное	единое
Причина морфологического сходства нейронов	аналогическая: сходное направление специализации и конвергентное развитие клеток в разных гистогенетических источниках	гомологическая: общность происхождения
Медиаторный тип нейрона	консервативен	изменчив, адаптивен
Причина медиаторного сходства нейронов	гомологическая: общность происхождения	аналогическая: сходство функциональных задач и конвергентное развитие химизма нейронов в разных линиях эволюции нервной системы

Факты: исследования на гастроподах

Предложенные нами представления, объясняющие неоднородность нейронных популяций множественностью их филогистогенетических источников, возникли как рабочий вывод из продолжительной серии исследований, проводимых на брюхоногих моллюсках (гастроподах), и в своей первоначальной форме сводились к констатации факта, что изохимичные нейроны — гомологичны [4].

Большое внимание, уделяемое нейробиологами гастроподам (точнее, не всему классу, а некоторым представителям заднежаберных и легочных), вполне понятно: у этих животных очень крупные и удобные для экспериментирования нейроны. Поэтому гастроподы оказались лучше изученными в нейробиологическом отношении, чем другие группы беспозвоночных, и даже, пожалуй, лучше, чем позвоночные.

Наше внимание привлекли результаты, свидетельствовавшие о постоянстве клеточной мозаики нервных узлов. Рецепторные и медиаторные свойства разных групп нейронов и даже индивидуальных клеток оказались строго фиксированными, не меняющимися от особи к особи. В совместных исследованиях с коллегами из Института биологии Венгерской академии наук мы получили такие результаты при гистохимическом картировании нейронов, содержащих катехоламины и серотонин в ганглиях прудовика (*Lymnaea stagnalis*) и при электрофизиологическом картировании клеток, различающихся по типу реакции на медиаторы, в ганглиях виноградной улитки (*Helix pomatia*). К выводу о постоянстве топографии и связей нейронов, различаю-

щихся по химической специфичности, пришли также нейробиологи, исследующие аннелид, ракообразных, других гастропод и т. д. [5].

Далее, нам удалось показать, что набор характерных для определенных нейронов специфических характеристик сохраняется и при переходе от вида к виду. Консерватизм химической специфичности неожиданно позволил обнаруживать нейроны с одинаковыми свойствами в ганглиях моллюсков, весьма различных по своей экологии, анатомии нервной системы, а также по систематическому положению, например, у представителей разных подклассов класса гастропод. Неожиданным было то, что такие нейроны закономерно обнаруживались в участках, имеющих одинаковое происхождение. Эти находки ставили знак вопроса над привычным знаком равенства, связывающим специфичность со специализацией, и возбуждали интерес к филогенетической истории медиаторного химизма.

Вопросы можно было формулировать вполне конкретно. Например, откуда взялись катехоламиновые нейроны в составе pedalных ганглиев прудовика или виноградной улитки?

К счастью, гастроподы оказались объектом, позволяющим не только ставить такие вопросы, но и получать определенный ответ. Помимо гигантских нейронов, у моллюсков есть еще одно неоценимое достоинство: ни в каком другом зоологическом типе ныне живущие виды не представляют такого широкого диапазона уровней нервной организации, как в типе моллюсков. От хитонов, сравнимых примитивностью своей нервной системы с тубелляриями, до «приматов моря» — головоногих с их мощно развитым мозгом — таков размах типа. И даже в пределах одного лишь класса гастропод современные нам виды дают сравнительный материал, представляющий самые разные уровни эволюционного усложнения нервной организации. Pedальный отдел нервной системы, осуществляющий иннервацию локомоторного органа моллюсков — ноги, претерпевает в пределах класса гастропод особенно заметную эволюцию. Если у современных представителей древнейших групп класса нервные клетки образуют в ноге род диффузной нервной сети, несколько усложненной наличием внутримышечных нервных тяжей, то у более высокостоящих форм нейроны ганглионизируются, т. е. собираются в нервные узлы — ганглии, далее парные pedalные ганглии выносятся за пределы ноги, а затем и подтягиваются к другим ганглиям центральной нервной системы.

Среди современных гастропод, конечно, нет прямых предков виноградной улитки, но историю развития ганглиев можно реконструировать, изучив виды, представляющие разные этапы и разные направления эволюции гастропод.

Чтобы не потерять из виду интересующие нас клетки, мы двигались небольшими шагами, с каждым новым шагом раздвигая на одну ступень круг охваченных объектов. Сначала были изучены ближайшие родственники виноградной улитки, т. е. несколько других видов рода *Helix*; затем — выбо-

точно — представители нескольких разных родов семейства *Helicidae*; далее представители нескольких разных семейств отряда *Stylommatophora*, в который входит наша виноградная улитка; и так далее, пока не были охвачены все три подкласса гастропод. В состав этой выборки мы включили и один из видов, обладающих наиболее примитивным строением pedalного отдела нервной системы, — *Testudinalia (Acmaea) tessellata* из Баренцева моря.

Сравнение показало, что далеко не у всех гастропод, имеющих pedalные ганглии, в их составе обнаруживаются катехоламиновые нейроны. Но если этих клеток нет в составе самих ганглиев, то они наверняка имеются в ноге! На всем протяжении эволюции pedalного отдела специфичность группы катехоламиновых нейронов остается неизменной. Что только ни меняется: анатомия отдела, дифференцированность нервной ткани, позиция самих катехоламиновых клеток (из подэпителиальной области они постепенно переползают в ганглии и могут вместе с ганглиями оказаться в голове улитки), — химизм этих клеток всегда один и тот же, они катехоламиновые с самого начала и до самого конца.

Более того, создается определенное впечатление, что в разных группах гастропод pedalные катехоламиновые нейроны приобретают разную функциональную специализацию. Люминесцентно- и электронно-микроскопическое исследование показало, что у голожаберника (*Dendronotus frondosus*) периферический отросток этих клеток дает развитую систему моторных окончаний на определенной части pedalной мускулатуры, т.е. здесь катехоламиновые клетки выступают в роли мотонейронов и их отростки не подходят близко к эпителию. Напротив, у некоторых других форм отросток преимущественно связан с наружным эпителием и не проявляет интереса к мускулатуре, что указывает на чувствительную функцию катехоламиновых клеток. У примитивной *Testudinalia* еще не выражена ни та, ни другая специализация, и кажется вероятным, что катехоламиновые клетки мультифункциональны. Наконец, у виноградной улитки некоторые из ганглионизированных клеток этого типа, вероятно, специализируются как интернейроны, т.е. вставочные клетки, отростки которых не выходят за пределы центральной нервной системы.

Впрочем, генетическая, а не функциональная природа медиаторной специфичности очень демонстративно обнаруживается в других сравнительных рядах. Так, в эволюции разных групп гастропод совокупительный орган развивается из разных тканевых источников. У многих видов улиток стенка этого органа имеет pedalное происхождение, т.е. является производным мышцы ноги, — и в этих случаях в ее иннервации закономерно участвуют катехоламиновые нейроны. Но у улитки *Pomatias elegans* тот же самый орган развивается за счет мышечных элементов спинной области, и на этот раз наши поиски катехоламиновых нервных волокон в стенке совокупительного органа оказались тщетными.

Даже у одной и той же виноградной улитки мышцы сходного предназначения и одинакового характера функционирования могут иметь совершенно разный, по медиаторному химизму, нервный аппарат, если различна история их возникновения. В головной области улитки рядом лежат длинные ретракторные мышцы. Одна из них втягивает щупальцы, другая — совокупительный орган. Совершенно различны рецепторные свойства мышечных клеток этих мышц, различны по своей химической специфичности и связанные с ними нейроны. Причина: один из ретракторов произошел от мышцы столбика, другой — от pedalной мышцы. Как уже упоминалось, мышечные элементы возникали в филогенезе многократно, независимо друг от друга, и, в частности, мышца столбика вместе со всеми производными не находится в родстве с pedalной мускулатурой.

Химическая специфичность нервных (да и мышечных) клеток определяется только их происхождением — другого вывода из этих наблюдений сделать нельзя. Чтобы объяснить эти результаты, мы и предложили рабочую гипотезу, изложенную выше. Одновременно мы попытались соединить множество разрозненных суждений, чтобы представить в виде системы возможное альтернативное объяснение, но, сопоставив его с фактами, легко убедились, что оно не проходит.

Медиаторы и эволюция нервной системы

Если качественная разнородность нейронов — древнейшее свойство нервной системы, если их химическая специфичность консервативна, то в чем выражается эволюция медиаторных механизмов? «Получается, что нет никакой эволюции!» — с некоторой даже обидой сказал по этому поводу один коллега, уязвленный мыслью, что у низших организмов нейроны, как у нас с вами, — разные.

Спешим ответить: всё в порядке, эволюция существует.

Ограничиваясь медиаторной стороной вопроса, можно назвать следующие проявления процесса эволюции нервной системы:

1. Увеличение числа нейронов, обладающих удачными типами медиаторного химизма.
2. Уменьшение числа, вплоть до полного исчезновения, нейронов с относительно неудачными типами химизма.
3. Адаптация медиаторного химизма к функциональным потребностям передачи, не сопровождающаяся изменением медиатора.
4. Изменение исходного химизма, сопровождающееся появлением нового медиатора.

Разъясним сначала, что имеется в виду, когда мы говорим об «удачном» и «неудачном» химизме.

Всякий раз, когда в процессе исторического развития тканей появлялись клетки с морфофизиологическими свойствами нейронов, они должны были развить способность секретировать на подведомственные клетки какое-то вещество, а тем надлежало развить встречную способность воспринимать этот сигнал, реагировать на него. В отличие, допустим, от функции сократимости, которая может обеспечиваться далеко не всякой молекулой, функцию передачи сигнала от клетки к клетке может выполнять практически любое вещество. Здесь нет фатальной зависимости от строения молекулы, и потому в списке известных медиаторов и гормонов мы находим представителей самых разных классов химических соединений.

Поскольку кандидатов на должность медиатора было необычайно много, выбор каждый раз определялся, скорее всего, игрой случая. Но сделав этот легкий и вовсе не обязательный шаг, новоиспеченный нейрон сжигал все мосты: подведомственные нейрону клетки становились приспособленными к восприятию именно этого медиатора, так что отказаться от медиатора и заменить его на новый означало бы для нейрона потерять функцию, перестать быть нейроном. Эволюция не делает обратных шагов. Оставалось держаться за свой химизм и старательно улучшать его, к чему вынуждал процесс усложнения нервной системы, ставящий перед синаптической передачей всё более и более трудные функциональные задачи.

Вот тут-то и должны были обнаружиться различия в перспективности веществ, случайно оказавшихся в роли медиаторов.

«Хороший» медиатор тот, который может обеспечить синапсу высокую лабильность — способность длительно и без искажений передавать сигналы с высокой частотой. Именно такие медиаторы нужны эволюционному процессу для создания активных животных с развитым мозгом. Если перевести эти задачи на язык функционального химизма, получится, что от пресинаптического окончания требуется способность создавать большие запасы медиаторного вещества и быстро восстанавливать эти запасы, когда они расходуются на секрецию в синаптическую щель. От самой щели требуется умение мгновенно освобождаться от выброшенной в нее порции медиатора, едва лишь он успел произвести свое синаптическое действие.

Не вникая в детали, можно сказать, что с этими задачами легче справляются синапсы с низкомолекулярными медиаторами; вследствие этой причины нейронам с относительно тяжелыми медиаторными молекулами пришлось выйти из игры или сменить медиаторную функцию этих молекул на гормональную — стать нейросекреторными клетками.

Поучительна история пептидергических нейронов. В нервной системе млекопитающих такие имеются только в одной, подбугровой области го-

ловного мозга. Две группы этих нейронов довольно хорошо изучены, в их окончаниях секретируются окситоцин и вазопрессин — пептиды, каждый из которых построен из девяти аминокислот. Эти тяжелые немобильные молекулы синтезируются в теле нейрона и затем транспортируются по аксону к секреторным окончаниям, из которых выделяются в кровь.

Но у низших позвоночных такие клетки иногда изливают свои активные пептиды прямо на клетку-мишень. Что же касается относительно примитивных беспозвоночных, то у них наличие секреторных гранул этого типа в нервно-мышечных окончаниях и в синаптическом нейропиле нервных узлов — самое обычное явление. Это мы и имели в виду, когда отмечали, что в процессе эволюции нервной системы происходит отбор медиаторов — устранение бесперспективных типов нейронов и повышение удельного веса тех, которые выдержали проверку.

Наряду с отбором в ходе эволюции определенно имели место изменения самого химизма. Мы различаем два типа таких изменений: во-первых, адаптивные, при которых медиатор остается тем же самым, но меняются физиологические характеристики передачи, и, во-вторых, изменения структуры самого медиатора.

Хорошо известно, насколько разнообразными в функциональном отношении могут быть синапсы, работающие с помощью одного и того же медиатора, например ацетилхолина. Сравнить хотя бы притормаживающие влияния холинергических окончаний блуждающего нерва на сердце со стремительными пусковыми возбуждающими воздействиями с окончаний (тоже холинергических) моторных нервов на скелетные мышцы. Это многообразие — результат дивергентной эволюции холинергических синапсов, в ходе которой механизмы передачи специализировались и совершенствовались. Так, в результате дивергентной эволюции постсинаптических холинорецепторных мембран появляются синапсы как с возбуждающим, так и с тормозным действием ацетилхолина, причем каждый из этих эффектов может достигаться посредством разных ионных механизмов. Далее, характеристики передачи совершенно различны в зависимости от того, каким способом инактивируется ацетилхолин, выброшенный в синаптическую щель: в одних случаях ацетилхолин просто диффундирует в околосинаптическое пространство, в других возникают специальные диффузионные барьеры, и тогда щель обеспечивается энзимом, который разрушает ацетилхолин [7]. Короче говоря, имея «хороший» медиатор, нервная клетка может придать своим синаптическим окончаниям практически любые функциональные характеристики. Но эта гибкость не дается с самого начала, она — результат эволюционного совершенствования синаптических механизмов.

Наконец, в ходе эволюции нервной системы, несомненно, имели место изменения в строении самого медиатора. Катехоламиновый медиатор — до-

фамин представлен в самых разных нервных системах — от низших беспозвоночных до человека. Есть у нас также нейроны, медиатором в которых служит норадреналин — катехоламин, получающийся в результате единичной реакции из дофамина. У земноводных в тех самых симпатических клетках, где у других позвоночных секретируется норадреналин, медиатором служит адреналин — вещество, образующееся в результате единичной реакции из норадреналина. Три разных медиатора, но тип нейронов — один: у них одинаковая белковая специфичность, сходные секреторные ультраструктуры. Это — семейство нейронов, и не нужно большой фантазии, чтобы предположить, что всё семейство возникло в результате эволюции клеток единственного исходного типа.

Хорошо известно, что окситоцин и вазопрессин — уже упомянутые пептиды, секретируемые в аксонных окончаниях некоторых нейронов подбугровой области, являются результатом видоизменений в молекуле единственного исходного пептида, имеющегося в соответствующих нейронах у низших позвоночных, т.е. являются тоже членами одного семейства. И в этом случае у всех клеток семейства одинакова белковая специфичность, неразличимы ультраструктурные характеристики секреции, но всё это совершенно иначе, чем в семействе катехоламиновых нейронов.

Вполне возможно, что единством происхождения связаны и некоторые другие нейроны, имеющие разные медиаторы. Гамма-аминомасляная кислота получается в результате декарбоксилирования глутаминовой: та и другая, по-видимому, широко распространены как синаптические передатчики. У членистоногих, где оба медиатора часто действуют на одни и те же мышечные клетки, глутаминовая кислота всегда выступает в качестве возбуждающего, а гамма-аминомасляная — тормозного агента.

Чувствительность к глутаминовой кислоте имеется у этих мышечных клеток от рождения, но чувствительность к гамма-аминомасляной индуцируется вторично самими тормозными нервными окончаниями. Нервные клетки того и другого типа различаются по содержанию гамма-аминомасляной кислоты, но содержание глутаминовой в них примерно одинаковое. Не говорят ли все эти факты о том, что нейроны, секретирующие гамма-аминомасляную кислоту, произошли из нейронов, медиатором которых была глутаминовая?

Но, может быть, и ацетилхолин — член того же семейства медиаторов. Ультраструктурные характеристики секреции глутамата и ацетилхолина в нервных окончаниях очень схожие; известно, далее, что синтез ацетилхолина идет через глутаминовую кислоту.

Итак, с позиций представления о нервной системе как о сборном образовании, имеющем множественное происхождение, эволюцию нейронов и синапсов следует рассматривать как совокупность независимых, хотя и скоординированных, эволюций отдельных семейств нейронов и синапсов. Этот

вывод, если с ним согласиться, должен внести коррективы в методологию эволюционно-нейробиологических исследований. Нейроны и синапсы разных животных, взятые случайно или наугад, не составляют сравнительного ряда, как не образуют его и структуры, объединяемые сходством выполняемой функции. Получить представление об эволюции нейронов и синапсов можно, по нашему убеждению, только при сравнении объектов, связанных общностью происхождения.

* * *

Синаптические контакты между разными нейронами нашего мозга осуществляются посредством разных химических механизмов. Эта черта функциональной организации мозга, как ни странно, предопределена весьма далекими и во многом случайными обстоятельствами возникновения нервных клеток у примитивных многоклеточных животных. Впрочем, если разобаться, странного в этом не так уж много. Эволюционному процессу всегда приходится работать с тем материалом, который достается ему в качестве наследства от предшествующих этапов эволюции: природа не предоставляет ни «левых» источников стройматериалов, ни возможности повернуть вспять. Эволюции нервной системы пришлось иметь дело с теми веществами, которые оказались в роли медиаторов в момент появления нейронов. К счастью, такие моменты повторялись неоднократно, и это дало возможность выбора. Вероятно, у нас не так много медиаторов, как у наших далеких предков, зато сохранились самые надежные.

Так, по крайней мере, думается автору этой статьи, и эта точка зрения кажется ему созвучной фактам.

Литература

- [1] *Сахаров Д. А.* Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биол. 1970. Т. 81. № 4. С. 449–457.
- [2] *Заварзин А. А.* Об эволюционной динамике тканей // Арх. биол. наук, серия А. 1934. Т. 36. № 1. С. 3–64.
- [3] *Хлопин Н. Г.* Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.: Изд-во АН СССР. 1946.
- [4] *Сахаров Д. А.* Гомология отдельных нервных клеток и способы их идентификации в ганглиях брюхоногих // Моллюски и их роль в экосистемах. Л.: Наука, 1968. С. 8.
- [5] *Sakharov D. A.* Cellular aspects of invertebrate neuropharmacology // Ann. Rev. Pharmacol. 1970. Vol. 10. P. 335–352.
- [6] *Беклемишев В. Н.* Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Т. 2. М.: Наука, 1964.
- [7] *Турпаев Т. М., Сахаров Д. А.* Эволюция холинергического медиаторного процесса // Журн. эвол. биохим. и физиол. 1967. Т. 3. С. 482–488.

1978

Медиаторы и медиаторщики

САХАРОВ Д. А. В кн.: Кибяков А. В., Сахаров Д. А. Рассказы о медиаторах. М.: Знание, 1978. Серия «Биология», № 6. С. 3–54 (сокр.).

Не лишено интереса...

Если задуматься об открытиях, сделанных естествознанием XX в. и достойных называться великими, то в их гордом списке, где-то по соседству с расщеплением атомного ядра и расшифровкой генетического кода, по праву встанет то, о котором пойдет здесь речь. Открытие, благодаря которому стало ясно, каким способом сообщаются между собой нервные клетки — нейроны. Открытие, в результате которого наука о мозге родилась заново.

Весной 1933 г. в «Пфлюгеровском архиве» — главном международном физиологическом журнале того времени — появилась статья под названием «Über humorale Übertragung der Erregung von einem Neuron auf das andere». В переводе на русский это значило: «О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой». В статье были представлены экспериментальные доказательства того, что нервный сигнал передается с нейрона на нейрон не как-нибудь иначе, а выходящим в межклеточное пространство веществом-посредником — медиатором. Эффект статьи был ошеломляющим: вывод автора находился в недопустимом противоречии с общепринятыми стандартами физиологического мышления, с несомненной стремительностью нервных сигналов, наконец, с утвержденными физиологией представлениями о том, как функционирует нервная система.

Собственно говоря, научный мир был знаком с идеей, что в своем движении по субстанции мозга нервные сигналы должны как-то перескакивать с клетки на клетку. На исходе XIX в. нейрология пришла к заключению, что мозг построен из дискретных клеточных единиц — нейронов. Хотя большинство специалистов еще долго продолжали тешить себя мыслью, что субстрат нервной деятельности непрерывен, за прерывность этого субстрата решительно выступали крупные авторитеты — нейрогистолог Сантьяго Рамон-и-Кахал и нейрофизиолог Чарлз Шеррингтон. Шеррингтон даже при-

думал для этих спорных межнейронных контактов специальное название — синапсы.

С другой стороны, и идея медиаторов не была совершенно новой. К тому времени ей было уже лет тридцать. Идея эта принадлежала фармакологии и состояла в том, что на выходах нервной системы, т.е. в тех местах, где нервы подходят к исполнительным органам, возможно, изливаются вещества, посредством которых нервная система этими органами управляет. Фармакология была всего лишь практическим придатком медицины, и идею медиаторов никто из физиологов не принял всерьез. Забеспокоились физиологи только после 1921 г., когда Отто Лёви, австрийский фармаколог, сообщил со страниц всё того же «Пфлюгеровского архива», что в его экспериментах на лягушке сердечный нерв действительно оказывал свое влияние на сердцебиения с помощью вещества-посредника — медиатора.

Медиаторы и синапсы существовали в науке сами по себе, в разных епархиях. Сторонники медиаторов отстаивали свою правоту в фармакологии, сторонники синапсов — в нейрологии, но даже не в этом дело. Синапсы мыслились внутри нервной системы, а медиаторы — вокруг нее. Синапсы, в представлении Шеррингтона, участвовали в построении интегральной деятельности нервной системы. Медиаторы же, в представлении медиаторщиков, начинались там, где собственно нервная деятельность кончалась, — там, где требовалось реализовать результаты нервной деятельности.

Гениальной была самая мысль — соединить воедино идею синапсов и идею медиаторов: выходы нервной системы на периферические органы представить как частный случай синапсов, а механизм передачи сигнала с помощью медиатора вообразить всеобщим. Эта мысль, приведшая к открытию в 1933 г., была четко и недвусмысленно сформулирована намного раньше — в 1924 г. Сказано было так:

Везде, где нет слияния между пограничными клетками и где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую, будь то синапс Шеррингтона в центральной нервной системе, будь то граница между эфферентными нервными волокнами и эфферентными органами, мы поймем особенности передачи возбуждения, и потерю во времени, и односторонность передачи, и суммирование и др., если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество.

Результаты экспериментов, опубликованные в 1933 г., были первым прямым подтверждением этого замечательного обобщения. С этого момента нейрофизиология обрела право и возможность стряхнуть с себя давний предрассудок, по которому процессы нервной деятельности сводимы к электрическим

явлениям: стало ясно, что ключевую роль играют продукты специфического химизма нервных клеток — медиаторы, которым теперь физиология могла присвоить новый синоним — синаптические передатчики. Определился путь к пониманию мозга — материальной субстанции, обладающей уникальным свойством — способностью к самопознанию. Наметились новая и трудная программа исследований, рассчитанная на десятилетия: нужно выяснить природу медиатора мозга (а может быть, окажется, что в мозге не один медиатор, а два или даже несколько?), найти пути и способы вмешиваться в химизм медиаторного процесса, а затем использовать эти знания для лечения нервных и психических болезней.

И вот десятилетия прошли, и хотя до более или менее полного осуществления этой программы еще далеко, можно уже говорить о жатве, которую мы собираем с этой нивы — нивы, доставшейся нам благодаря одному из великих открытий нашего века. Но прежде хотелось бы привлечь внимание читателя к некоторым интересным деталям.

Не лишено интереса, что открытие, о котором говорилось выше, сделано в нашей стране. Если говорить точнее — в Казани. Если еще точнее — автором статьи, напечатанной в «Пфлюгеровском архиве», был недавний аспирант кафедры физиологии Казанского мединститута Алексей Кибяков. Алексей Васильевич жив и бодр, скромно здравствует в Ленинграде. Я уговорил его написать несколько страничек в эту брошюру. А цитированное мной выше обобщение, соединившее идею синапса с медиаторной идеей, принадлежит профессору Казанского университета Александру Филипповичу Самойлову, который первым из крупных электрофизиологов мира прислушался к крамольным предположениям фармакологов и проверил их в электрофизиологическом эксперименте. Мысли, высказанные Самойловым, не были домыслами, игра воображения подкреплялась в них результатами, полученными опытным путем.

Казань, еще Казань — как будто свет сошелся клином здесь, у обочины Европы! Но если разобраться, так оно и было.

Интересно посмотреть, что по этому поводу пишет корифей современной нейрофизиологии, знаменитый Экклс, книги которого служат физиологам всего мира основным источником знаний о том, как функционируют нейроны и синапсы и кем добыты эти знания. Тщательно исследовав три книги Экклса, переведенные на русский язык, мы не найдем в них ни единого упоминания о Самойлове или Кибякове, и нет никаких оснований думать, что эти имена выпали при переводе. Свято место пусто не бывает. Если механизм передачи сигнала с нейрона на нейрон открыт не в Казани, значит, где-то еще. Где же и кем же?

В книге Экклса «Физиология синапсов» есть глава под названием «Развитие представлений о синапсе». Мы встречаем здесь упоминание о смут-

ных предчувствиях английских физиологов Эдриана и Шеррингтона, что тормозные процессы в мозге могут иметь сходную природу с торможением сердца блуждающим нервом; встречаем утверждение, что медиаторную гипотезу распространил на центральные синапсы английский же фармаколог Дейл — при этом дается ссылка на его статью 1935 г. Короче, честь великого открытия принадлежит английской науке. И если бы мы взяли любое другое современное руководство на эту тему, то нашли бы те же имена.

Но это неправда. Отчего же, зная правду, все они пишут неправду? Мы вернемся еще к этому вопросу, а пока нас ждут медиаторы мозга — каков он, урожай бескрайнего поля, разделка которого началась открытием 1933 г.?

Время жатвы

Связав себя словом «урожай», я допустил немалую оплошность. То, что происходит в нашей науке, сейчас уместнее назвать лавиной. Едва успеешь выкарабкаться и оглянуться, как на твою голову обрушивается масса новых фактов.

Вот и сегодня, перед тем как сесть за эти страницы, я готовился к очередному лабораторному коллоквиуму, на котором обещал рассказать о наиболее интересных статьях последних выпусков журнала «Brain Research» («Исследование мозга»). Так и эдак складывал листки с выписками. Как рассказать за полчаса даже о самом интересном? А ведь «Brain Research» — это только один из примерно полусотни журналов, за которыми я стремлюсь следить регулярно, и ведь иные из них выходят в свет еженедельно!

Четыре статьи об участии циклического аденозинмонофосфата в механизме постсинаптического действия медиатора — о них нужно рассказать обязательно, ведь мы в нашей лаборатории сами этим занимаемся. <...> Нельзя не рассказать и о работах, в которых речь идет о новых медиаторах, о кандидатах в медиаторы, даже если сейчас шансы этих кандидатов кажутся весьма зыбкими. Известно уже около двух десятков медиаторных веществ, но список не закрыт, напротив, теперь мы лучше, чем раньше, сознаем неполноту своих знаний о разнообразии передатчиков нервных сигналов в мозге.

Вот статья о медиаторной функции октопамина у саранчи. Десяток лет назад иной нейрофизиолог мог себе позволить заявить, что саранча саранчой, а человек человеком, но теперь все стали многоопытными — обожглись на серотонине, на гамма-аминомасляной кислоте, на глутамате. Тогда многим казалось, что бывают «медиаторы беспозвоночных»: серотонин называли медиатором нервной системы моллюсков, два других — медиаторами членистоногих. Ошиблись — все три работают и в центральной нервной системе человека. К октопамину по этой причине — пристальное и настороженное

внимание, хотя октопаминовые нервные клетки пока найдены только у членистоногих и у моллюсков.

Вот из той же серии статья о химической специфичности нейронов обонятельного эпителия. Нам известно уже немало медиаторов, но твердо известно и то, что многие группы нейронов пользуются какими-то своими, еще не известными нам медиаторами. Таковы, в частности, обонятельные нейроны — это клетки с какой-то совершенно особой, собственной химией. В них особые, только им свойственные белки, в них высока активность карнозин-синтетазы — фермента, не представленного в других нейронах. Значит ли это, что медиатором обонятельных нейронов служит карнозин?..

Целых пять статей о кандидатах в медиаторы, имеющих пептидную природу. Как стремительно накапливаются знания о таких «пептидергических» нейронах! Еще недавно считалось, что пептиды, синтезируемые и секретируемые нервными клетками, обязательно имеют функцию гормонов, т.е. выделяются в кровь и действуют на отдаленные клеточные мишени. Теперь всё больше данных о медиаторной функции пептидных веществ, секретируемых нервными окончаниями.

Я должен обратить внимание коллоквиума на интригующую деталь: многие пептиды, синтезируемые специальными нейронами мозга, встречаются, кроме мозга, только в стенке кишечника. Соматостатин, глюкагон, гастрин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, тормозной пептид желудка — список этих общих для мозга и кишечника пептидов неуклонно растет. Так и хочется обновить старинную гипотезу о кишечном происхождении мозга позвоночных. А вот, кстати, две статьи, сообщающие о том, что в кишечном нервном сплетении морской свинки найдены нейроны, содержащие серотонин. До сих пор такие нейроны находили у млекопитающих только в древних, стволовых отделах головного мозга. Неужели все-таки головной мозг столь «низкого происхождения»?

А статьи, в которых хотя бы намеком рассматриваются возможности приложения новых знаний о медиаторах в клинике нервных и психических болезней, могут ли я пройти мимо них? Ведь в этих приложениях — оправдание нашего труда, его гуманистический смысл. Первой ласточкой на этом небосклоне был успех в лечении некоторых форм дрожательного паралича: не вслепую, а строгим рассуждением было вычислено, что больным может помочь диоксифенилаланин — метаболический предшественник медиаторного дофамина, синтез которого нарушен в двигательных центрах больного. И препарат помог! С тех пор в наших рядах укрепился дух оптимизма. Мы верим, что очень многие болезни, даже такая страшная, как шизофрения, — это поломка в каком-то единичном, локальном медиаторном механизме, нужно только ее отыскать.

А методические статьи — ведь и без них нельзя, методы двигают науку. Нужно рассказать о бурном развитии иммунохимических методов изучения

медиаторного химизма нейронов — нужно, в конце концов, эти методы осваивать, иначе — отстанем.

Лавина, иначе это не назовешь.

И в этом зыбко изменчивом, мощно раздавшемся потоке информации хочется чего-то прочного, каких-то закономерностей, принципов, обобщений. Поэтому с особым вниманием я должен рассказать на коллоквиуме о шести статьях, в которых склоняется принцип Дейла. И здесь, в этой брошюре, мне тоже следует коснуться этой темы.

Принцип Дейла

Разбудите нейрофизиолога среди ночи и спросите принцип Дейла, он, не задумываясь, ответит: «Один нейрон — один медиатор». Но не считайте, что в этой формуле заключен символ веры. Тот же самый разбуженный вами нейрофизиолог, подумав, добавит: «Только на самом деле этого нет...»

С тех пор как идея медиаторов овладела физиологией мозга, нет у нейрофизиологов более постоянного занятия, чем опровержение принципа Дейла. В середине 60-х гг. он считался окончательно похороненным. Однако в 1976 г. один из крупных международных симпозиумов проходил под названием «Принцип Дейла сегодня». И сегодня, в конце 70-х гг., мы по-прежнему говорим: «Каков нейрон, таков медиатор». Так говорим мы в простоте душевной, а душу грызет червь сомнения: что же, мы за принцип Дейла? Но ведь он опровергнут!

Принцип Дейла, носящий имя знаменитого английского фармаколога Генри Дейла, лаборатория которого много сделала для изучения медиаторной функции ацетилхолина, представляет собой весьма странное научное обобщение. Станным является то, что разными людьми вкладываются в этот принцип два разных смысла. Странно, что принцип этот вообще существует, хотя его постоянно объявляют погибшим. Странно, наконец, что сам Дейл никакого «принципа Дейла» не формулировал. У Дейла были две независимых мысли, и до сих пор неясно, следовало ли их объединять в одну негибкую формулу, как это сделали позднейшие эпигоны.

Я уже упоминал о том, что в ранний, досамойловский, период своей истории медиаторная идея была прописана лишь на внешней границе нервной системы — в тех местах, где под действием нервов происходит возбуждение или торможение периферических органов. Гипотеза, что действующим началом является некое вещество, истекающее из нерва, получила прямое подтверждение в экспериментах Отто Лёви и его последователей, в числе которых был и Дейл.

У вегетативной нервной системы есть два отдела, симпатический и парасимпатический, и складывалось впечатление, что каждый из них имеет на

выходе свой медиатор. Эксперименты показали, что влияние парасимпатических нервов на самые разные мышечные и железистые органы опосредуются ацетилхолином, влияние симпатических нервов — адреналином (позже оказалось, что за адреналин принимали близкое вещество, норадреналин, но это не меняет сути дела). Назревало важное обобщение: анатомические отделы вегетативной нервной системы обладают химической специфичностью, ацетилхолин — парасимпатический медиатор, адреналин — симпатический.

Генри Дейл не дал этому обобщению совершиться, он нашел факты, показывающие, что химизм нервных волокон может не совпадать с их принадлежностью к симпатической или парасимпатической системе. Медиаторной специфичностью обладают не анатомические, а клеточные единицы нервной системы, специфичен не нерв, а нервное волокно, терминаль, — вот что утверждал Дейл. В соответствии с этим утверждением Дейл в 1933 г. предложил называть холинергическими те волокна, которые секретируют в своих окончаниях эфир холина — ацетилхолин, и адренергическими те, которые секретируют адреналин.

Терминология, предложенная Дейлом, выдержала проверку временем; мы все по сей день широко пользуемся понятием «эргичности». Так много изменилось за эти десятилетия по сравнению с тем частным и ограниченным материалом, которым оперировал Дейл: из периферических соединений медиаторы шагнули в самую гущу нервной ткани, в центральные синапсы, вместо двух медиаторов стало много, а нам по-прежнему удобно характеризовать клеточные элементы нервной ткани как холинергические, или норадренергические, или глицинергические, и так далее, и всё более.

Через несколько лет, обсуждая вопрос о том, какой медиатор может выделяться возвратными коллатеральными аксона спинального мотонейрона, Дейл предположил, что это должен быть ацетилхолин. Предсказание Дейла получило экспериментальное подтверждение намного позже, но нас интересует механизм самого предсказания. Дейл рассуждал так: в нервно-мышечном соединении из аксона моторного нейрона секретируется ацетилхолин, значит и другие, не исследованные нами секреторные терминали того же аксона должны секретировать то же самое вещество.

Таким образом, Дейл высказал две независимых мысли. Первая — утверждение, что медиаторной специфичностью обладает клеточный элемент — волокно, терминаль. Назовем это правилом специфичности. Вторая мысль, высказанная чисто предположительно, утверждает, что в секреторном плане нейрон един, — правило секреторного единства.

Сказать «принцип Дейла» — значит свалить в одну кучу две мысли, два утверждения, которых сам Дейл никогда не смешивал. Соединить две мысли в одну, сделать вторую продолжением первой — такая операция кажется заманчивой, естественной, ненасильственной. Но так ли на самом деле? Рас-

смотрим этот предмет с позиции наших сегодняшних знаний о физиологии нейрона.

Мы знаем сегодня, что медиатор не секретируется в одиночку, вместе с ним из нервного окончания выходят сателлитные вещества — те, благодаря которым возможно создание больших запасов медиатора в цитоплазме нервного волокна. Состав сателлитных веществ изучен еще неполно и не везде. Лучше всего это известно для клеток, секретирующих катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Как и всякий другой медиатор, катехоламин запасается в цитоплазматических пузырьках, содержимое которых при секреции изливается во внеклеточную среду. Катехоламина в пузырьке так много, что он не мог бы находиться там в виде раствора. Исследования показывают, что катехоламин образует внутри пузырька стабильные, недиффундируемые агрегаты с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). Соответственно, при секреции катехоламина вместе с ним и некоторыми другими сателлитными веществами выходит АТФ.

Мы знаем, далее, что АТФ представляет собой физиологически активное вещество и что у многих клеток имеются специфические, чувствительные к АТФ рецепторные мембраны, сравнимые по своим свойствам с рецепторными мембранами, чувствительными к ацетилхолину, серотонину и другим медиаторным веществам.

Теперь представим себе следующую гипотетическую ситуацию. Нейрон во всех своих аксонных терминалях секретирует смесь веществ, в состав которой входит какой-то катехоламин (например, дофамин), АТФ и другие сателлиты. Одна терминаль образует контакт с клеткой, чувствительной к дофамину, другая — с клеткой, чувствительной к АТФ. Нарушается ли при этом правило специфичности, как его понимал Дейл? Нет — в одной терминали медиатор дофамин, в другой медиатором служит АТФ, «одна терминаль — один медиатор». Не нарушено и правило секреторного единства: что выходит из одной терминали, то и из другой. А ведь в целом получилось: один нейрон — два медиатора!

На этом примере видно, что формула «один нейрон — один медиатор» несколько вульгаризирует картину и подвергает обобщение ненужной уязвимости. С другой стороны, однако, она удобна своей простотой.

Понимая, как сложился «принцип Дейла», мы без труда заметим, что опровергатели этого обобщения делятся на две группы: одни опровергают секреторное единство, другие — медиаторную специфичность. Первых намного меньше, чем вторых. Ознакомимся с этими атаками, поскольку они затрагивают самое существо представлений о медиаторах.

Правило секреторного единства нейрона удобно проверять на таких нейронах, которые имеют широко разветвленные аксоны, иннервирующие клетки двух или нескольких разных категорий. Таковы гигантские нейроны брю-

хоногих моллюсков. Здесь сплошь и рядом встречаются ситуации, каких мы пока не знаем в мозге высших позвоночных: один и тот же нейрон оказывает прямые возбуждающие влияния на одни нервные клетки, тормозящие — на другие, при этом он еще может иметь аксонную ветвь, идущую к какой-то мышце и контролирующую процесс сокращений. Казалось бы, для разных синаптических эффектов удобно выделять разные медиаторы, но нет, эксперименты показывают, что во всех терминалях эффект обеспечивается одним и тем же медиатором. Эффекты различны, потому что различны постсинаптические рецепторы, иначе говоря, разным клеткам присуща способность по-разному реагировать на медиатор. А сам медиатор везде один и тот же.

Любопытная деталь: Экклсу показалось мало «принципа Дейла», и он поставил рядом придуманную им вторую закономерность. «Второй принцип, — написал Экклс в книге, увидевшей свет в 1969 г., — гласит, что во всех синаптических терминалях нервной клетки медиатор открывает ионные поры лишь одного типа, характерного либо для возбуждательных, либо для тормозных синапсов. Иными словами, нервная клетка не может быть амбивалентной по механизму своего действия на субсинаптическую мембрану».

«Принцип Экклса» не просуществовал и дня, потому что факты были против него уже в момент появления этого «принципа» на свет. Убедительность этих фактов довольно быстро стала очевидной для всех. Правда, факты эти, как сказано выше, пока относятся преимущественно к беспозвоночным, и в этом пункте у многих возникает соблазн откеститься от улиток и заявить, что у позвоночных животных всё иначе. Но так не бывает — фундаментальные механизмы нервной деятельности едины. И уже в сердечном нервном узле настоящего позвоночного животного нашлись нейроны, у которых одна аксонная ветвь тормозит сердечную мышцу, а другая оказывает возбуждающие синаптические влияния на соседние нейроны узла, и в обоих случаях медиатор один — ацетилхолин.

Таким образом, по мере детального изучения нейронов, обладающих разнонаправленными аксонными ветвями, предположение Дейла о секреторном единстве нейрона получает всё больше подтверждений. <...> В последнее время это правило получило несколько сильных подтверждений со стороны самых разных нейронных систем. В частности, показано, что в двух группах нейронов головного мозга млекопитающих — в норадренергических нейронах так называемого голубого пятна (*nucleus locus coeruleus*) и в серотонинергических нейронах ядер шва — возвратное торможение осуществляет тот же медиатор, который выделяется главной ветвью аксона, т.е. норадреналин, в первом случае, и серотонин — во втором. Это — результаты только что прошедшего, 1977 г. В том же 1977 г. появились новые данные о возвратной коллатерали спинальных мотонейронов — тех самых холинергических клеток, для которых и было впервые предположено секреторное единство.

Оказалось, что аксонные коллатерали этих нервных клеток заканчиваются не только на тормозных интернейронах спинного мозга, так называемых клетках Реншоу (о чем известно довольно давно), но и на самих мотонейронах. Итак, появилась новая, уже третья — после мышечных клеток и клеток Реншоу — мишень для медиатора спинальных мотонейронов. Какой медиатор действует на эту мишень? С большой уверенностью можно предсказать, что им окажется ацетилхолин, — правило секреторного единства тем и хорошо, что оно, как всякая верно понятая природная закономерность, позволяет делать предсказания. Если это предсказание подтвердится (а оно почти наверняка подтвердится), то мы получим еще одно опровержение «принципа Экклса»: на спинальных мотонейронах ацетилхолин закрывает ионные поры для калия, т. е. действует совсем иначе, чем на мембрану скелетно-мышечной клетки, где под влиянием ацетилхолина поры для одновалентных катионов открываются.

Итак, единственным испытанием для правила секреторного единства на сегодня остается экзотический случай с мутантными крысами, не способными синтезировать вазопрессин. Это испытание — пустяк в сравнении с теми, которые выпали на долю правила специфичности. Вот уж где опровержениям, как говорится, несть числа!

Началось это, пожалуй, в ту пору, когда многомедиаторная, химически разнородная нейронная система мозга еще не была освоена сознанием рядового нейрофизиолога и оно довольствовалось представлением о существовании двух типов периферических нервных окончаний — холинергического и адренергического. Медиаторную специфичность нейронов и начали опровергать на этом ее исходном теоретическом уровне. Опровержений накопилось так много, что к середине 60-х гг. впору было это представление закрывать, что и было объявлено в итоговой обзорной статье Берна и Ранда, появившейся в международном фармакологическом ежегоднике «Annual Review of Pharmacology» за 1965 г. Статья, называвшаяся «Ацетилхолин в адренергической передаче», подводила итог экспериментальным данным, доказавшим несостоятельность гипотезы о том, что одни клеточные элементы нервной системы специализированы для синтеза и секреции адренергического передатчика (норадреналина), а другие — ацетилхолина. Ацетилхолин, утверждалось в статье, синтезируется и адренергическими нервными окончаниями; более того, он принимает участие в адренергической передаче, являясь одним из важнейших звеньев этого процесса.

Почитайте эту статью сейчас, по прошествии стольких лет после ее появления, и вы окажетесь под впечатлением внушительно гармоничной и логически безупречной картины, нарисованной двумя английскими фармакологами. Данные самых разных дисциплин, прекрасно согласуясь между собой, содружественно подводили базис под некую новую концепцию, которую так

и называли — концепцией холинергического звена в адренергической передаче.

Однако строгая биохимическая проверка показала, что в нормально развивавшейся периферической нервной системе млекопитающего животного весь синтез ацетилхолина осуществляется холинергическими нейронами — адренергические нейроны не содержат ацетилхолина в уловимых количествах. Потерпели крушение электронно-микроскопические доказательства «концепции холинергического звена». На первый взгляд казалось, что в аксонах, содержащих норадреналин и имеющих для этой цели большие электронно-плотные гранулы, видны плюс к тому скопления электроннопрозрачных пузырьков — совсем такие, как синаптические пузырьки холинергических нервных окончаний, содержащие ацетилхолин. Но последующая проверка показала, что пузырьки в этих двух типах нервных окончаний совсем разные: в адренергических аксонах маленькие пузырьки, как и большие гранулы, содержат катехоламин, а в холинергических — действительно ацетилхолин.

Не состоялись и гистохимические доказательства, выдвинутые американским фармакологом Келле. В 1961 г. на I Международном фармакологическом конгрессе в Стокгольме Келле выступил с концепцией, явившейся вариантом концепции Берна — Ранда и отталкивавшейся от данных о локализации ацетилхолинэстеразы — фермента, гидролизующего синаптический ацетилхолин. Эти гистохимические данные наряду с денервационными и фармакологическими экспериментами давали Келле основание утверждать, что «затравочный ацетилхолин» важен для секреции адренергического передатчика, а также для секреции другим типом нервных окончаний пептидного нейрогормона в задней доле гипофиза. Нет смысла вникать в доказательства, представленные Келле высокому конгрессу, так как на другом высоком собрании — на Хельсинкском симпозиуме «Гистохимия нервной передачи», состоявшемся в 1970 г., Келле мирно отказался от своей концепции и от самих данных.

Тихая, растянутая во времени и никем официально не засвидетельствованная смерть концепции Берна — Ранда — Келле, конечно, не представляла такого яркого и запоминающегося зрелища, каким был бум по поводу ее провозглашения; по этой причине до сих пор названную концепцию иногда поминают специалисты как нечто реально существующее. Но ничего реально существующего от нее не осталось.

В те же годы и позже состоялось еще несколько опровержений правила специфичности. <...> В 1967 г. лабораторией известного английского физиолога Керкэта были опубликованы данные о наличии в нервной системе садовой улитки группы нервных клеток, каждая из которых содержит два медиаторных амина — серотонин и дофамин. Конечно, и эти данные были радостно подхвачены как свидетельство против специфичности нейронов.

Последующие события развивались так. Другие лаборатории исследовали соответствующие клетки у других улиток, не садовой, и каждый раз обнаруживали только серотонин. В 1975 г. уже сама лаборатория Керкэта опубликовала новые исследования, посвященные тем же самым клеткам садовой улитки; на этот раз никакого упоминания о дофамине не было — клетки описывались как серотонинергические. Не было и упоминания о собственных предыдущих публикациях. Возникла та же ситуация, что и с концепцией Келле; противники принципа Дейла продолжают цитировать старые, провозглашенные с помпой данные, не подозревая, что они уже тихонько похоронены самими авторами.

Вообще, гигантским нейронам улиток везет в этом плане. <...> Многочисленные и на первый взгляд успешные опровержения правила специфичности на проверку оказываются ничем. В итоге остается совсем немного — результаты последних экспериментов нейробиолога Глена Коттрелла, работающего на морской биологической станции университета шотландского города Сент-Эндрюс. Коттрелл — хороший нейрофизиолог, знаток нейронов моллюсков, много сделавший и в сопредельных с физиологией областях — нейрохимии, нейроцитологии. Один из основных объектов группы Коттрелла — парные гигантские нейроны церебральных ганглиев виноградной улитки. Эти две клетки, имеющиеся и у других брюхоногих моллюсков, синтезируют серотонин, обладают специфической, не представленной в других нейронах биохимической системой для транспортировки серотонина к аксонным окончаниям и, наконец, секретируют серотонин при возбуждении. Синаптические эффекты этих клеток на другие нейроны воспроизводятся серотонином. Короче, серотонин считается медиатором этих нервных клеток, а сами клетки на протяжении нескольких последних лет рассматривались в качестве образца серотонинергических нейронов.

Но в 1976 г. Коттрелл опубликовал краткое сообщение, которое имело такое название: «Не высвобождает ли гигантский церебральный нейрон виноградной улитки два медиатора, ацетилхолин и серотонин?» Через год Коттрелл выступил с большой обзорной статьей, в которой, между прочим, коснулся и этого жгучего вопроса. Он сообщил, что обнаружил в гигантском серотонинсодержащем нейроне активность ацетилтрансферазы холина — фермента, синтезирующего ацетилхолин и специфичного для холинергических нейронов. Правда, в данном нейроне активность этого фермента ниже, чем в заведомо холинергических, но всё же она измерима. Далее, с помощью биологического тест-объекта Коттрелл показал наличие в теле гигантского церебрального нейрона самого ацетилхолина. Его примерно в 10 раз меньше, чем серотонина, но это разница на порядок, а не на два порядка, как обычно. Наконец, по сообщению Коттрелла, в постсинаптическом ответе на раздражение гигантского нейрона имеется компонент, блокируемый гексаметони-

ем — антагонистом ацетилхолина. Если эти данные получают подтверждение, они окажутся первым нарушением правила специфичности. Вопрос теперь в одном — получают ли?

Если, не предрешая событий, взглянуть на данные Коттрелла в свете некоторых других данных, то многое в них покажется зыбким. Почти одновременно с гигантским нейроном улитки другой гигантский серотонин-содержащий нейрон — клетка Ретциуса пиявки — был описан как клетка, содержащая ацетилтрансферазу холина. Но уже весной 1977 г. данные о синтезе ацетилхолина клеткой Ретциуса были фактически опровергнуты: фермент удалось обнаружить только в холинергических мотонейронах пиявки, но не в клетке Ретциуса. Американские нейрохимики не смогли обнаружить ацетилтрансферазу холина и в самом церебральном гигантском нейроне моллюска (правда, они работали с другим видом, не с виноградной улиткой, на которой работал Коттрелл, но медиаторный обмен нейронов настолько консервативен, что трудно ожидать здесь межвидовых различий). Гексаметоний, использованный Коттреллом в физиологических экспериментах, применялся в очень высоких концентрациях — $4 \cdot 10^{-4}$ – 10^{-3} М. Вряд ли в этих условиях можно говорить о селективности его действия, тем более что другие антагонисты ацетилхолина, например тубокурарин, на нейронах моллюска почему-то бывают и антагонистами серотонина. Всё это дает серьезные основания предполагать, что новейшее опровержение принципа Дейла ждет та же судьба, что и все предыдущие. И всё же не будем торопить события. Поживем — увидим.

Есть в этой проблеме другая, не менее увлекательная сторона — чисто теоретическая. До сих пор мы имели дело с фактами, и факты говорят, что нейроны — разные. Но мы не пытались понять, отчего это так? Зачем у разных нейронов разные медиаторы? Ведь не исключено, что, ответив на этот вопрос, мы будем знать заранее, можем ли ожидать от нейронов нарушения правила специфичности. Но к этому вопросу мы обратимся немного позже. А сейчас справедливость требует, чтобы, воздав должное принципу Дейла, мы сказали несколько слов и о беспринципности знаменитого английского фармаколога.

Беспринципность Дейла

Генри Дейл хорошо понимал нервную систему и умел смотреть вперед. Такое можно сказать далеко не про каждую знаменитость, занимающуюся нервной системой. Например, не менее знаменитый, чем Дейл, Джон Эклс — умелый, порой блестящий экспериментатор, становится беспомощным, когда он пытается высказать соображение более или менее общего характера. По-

этому его длинная карьера в науке — это цепь интересных экспериментов и теоретических просчетов.

Чтобы не быть голословным, напомним, что только в 1945 г., одним из последних в ряду крупных нейрофизиологов, Экклс признал существование медиаторов — до этого он энергично и близоруко боролся с медиаторной идеей. Перейдя на медиаторные позиции, Экклс решительно открестился от электрической гипотезы синаптической передачи — и опять невпопад, потому что в некоторых специальных случаях существуют электрические синапсы. Обобщения Экклса в отношении химических синапсов еще долго будут мешать нормальному развитию нейрофизиологии. Это он дал всемирную рекламу дилетантской идее японского микроскописта Учизоно, будто по форме синаптических пузырьков можно отличить возбуждающие нервные окончания от тормозных. Это он поставил рядом с принципом Дейла свой «второй принцип», физиологическая беспомощность которого была очевидна с самого начала. В предпоследней книге Экклса, которую он назвал «Лицом к реальности» (1970), этот «второй принцип» с большим апломбом излагается в главе «Понимание природы».

А вот Генри Дейл хорошо понимал нервную систему и умел смотреть вперед. Экклс мог бы и не заметить публикацию Кибякова — эксперименты, доказывавшие участие химического посредника в переходе возбуждения с нейрона на нейрон, были для Экклса пустой и нелепой затеей. Но Дейл понимал, в какую сторону идет развитие физиологии, и появление статьи Кибякова в «Пфлюгеровском архиве» означало для него, что крупнейшее, фундаментальное открытие ушло у него из рук. Может быть, горечь, испытанная в этот миг Дейлом, заставила его вспомнить отважного соотечественника, капитана Роберта Скотта. Столько сил затратить, такие трудности преодолеть — и увидеть на вожденном полюсе флаг удачливого норвежца! Флаг, увиденный Дейлом, был для него отрицательным раздражителем: Дейл не любил Советскую Россию.

Если Дейл в самом деле сравнивал себя с Робертом Скоттом, то он сильно ошибался. Скотт сам дошел до полюса. Полюс, взятый Кибяковым, был от Дейла весьма далек, он туда еще и не собирался. В 1933 г., к моменту выхода статьи Кибякова, группа Дейла лишь приближалась к той точке, которой казанская группа достигла в 1924 г. Разрыв составлял примерно десятилетие.

В сознании физиологов того времени механизм перехода возбуждения с нейрона на нейрон совершенно справедливо мыслился одинаковым с механизмом перехода возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу. В отличие от периферических нейроэффectorных соединений вегетативной нервной системы, где «гуморальный» (медиаторный) механизм уже к тому времени многими признавался, нервно-мышечное соединение скелетной мышцы с его быстрым и безынерционным передаточным механизмом мыс-

лилось как образец электрической передачи. Нервно-мышечное соединение скелетной мышцы было своего рода барьером на пути к исследованию механизма межнейронных связей. Только разобравшись в способе перехода возбуждения с моторного нерва на мышцу, только убедившись в химической природе этого процесса, физиолог созрел для постановки вопроса о межнейронных контактах.

До 1932 г. Дейл и другие западноевропейские медиаторщики работали только с медиаторами вегетативных нервов. Лишь в 1933 г. был сделан первый шаг в анализе механизма передачи в поперечно-полосатой мышце: Фельдберг, работавший в Берлине, показал, что при раздражении моторного нерва языка собаки в венозном оттоке обнаруживается вещество, сходное с ацетилхолином. Это было указание на возможность медиаторного механизма, но до уверенности в таком механизме было еще очень далеко. В том же году власть в Германии перешла в руки Гитлера, и Фельдберг перебрался в Англию, к Дейлу.

В одной из своих статей Дейл вспоминал слова патриарха медиаторщиков — Отто Лёви, сказанные им всё в том же сакраментальном 1933 г.: «Лично я не думаю, чтобы гуморальный механизм имел место в случае поперечно-полосатой мышцы». «Почти год спустя, — комментировал Дейл эти слова, — Фельдбергом и мной (1934) было сделано первое предварительное сообщение о доказательствах, приведших нас к признанию существования такого механизма».

А Самойловым несостоятельность электрической гипотезы передачи была доказана для скелетной мышцы в 1924 г. — ровно на десять лет раньше. Это позволило ему сразу естественным образом прийти к гипотезе о химическом, медиаторном механизме передачи сигнала с нейрона на нейрон. Оставаясь Западной Европа и дальше в самоизоляции от данных советской науки, она вышла бы к такой гипотезе где-то около 1934—1935 гг. Но статья Кибякова ликвидировала десятилетний разрыв. Нужды в формулировании гипотезы и в поисках способа ее проверки более не было — Кибяков сразу дал доказательства. И Дейл смог войти в проблему межнейронных контактов, перескочив через предварительные стадии — через выяснение природы передачи в скелетной мышце, через гипотезу синаптического механизма и т. д.

Для Дейла и его сотрудников уже не представляло интереса знать, что период между 1924 и 1933 гг. был потрачен в Казани на настойчивые поиски экспериментальных доказательств гипотезы Самойлова о передаче сигналов в мозге.

Можно представить множество свидетельств тому, что весь период между 1924 и 1933 гг. казанские физиологи настойчиво искали экспериментальные доказательства гипотезы Самойлова. Уже в 1927 г. Самойлов и Киселев

опубликовали результаты экспериментов, в которых они впервые произвели измерение временного течения центрального тормозного процесса. Полученные результаты позволили этим авторам прийти к заключению, что центральное торможение представляет собой особый процесс, отличный от возбуждения. Самойлов и Киселев пошли еще дальше и выдвинули гипотезу, что этот процесс обеспечивается выделением особого тормозного медиатора. Прямого доказательства выделения медиатора эти эксперименты не давали, но как далеко вырвались вперед казанские физиологи на уровне рабочих гипотез!

В своих воспоминаниях А. В. Кибяков говорит об «общей увлеченности этой новой теорией» Самойлова, которая захватила и его самого. Самойлов скончался летом 1930 г., оставив своего аспиранта без руководителя, но Кибяков довел дело до победного конца. Статья Кибякова была встречена такими же непониманием и бранью, какими в 1921 г. встретили первую публикацию Отто Лёви, но Дейл и его сотрудники могли оценить ее в полной мере. И оценив, повели себя отнюдь не джентльменским образом.

С большой оперативностью новый сотрудник Дейла, Фельдберг, и старый его сотрудник Гэддам повторили опыт Кибякова и успели опубликоваться кратким сообщением в течение того же 1933 г.! Застолбив год «открытия», в следующем году те же авторы выступили уже с настоящей статьей, в которой полагалось сообщить нечто новое по сравнению с работой Кибякова. Кибяков перфузировал симпатический ганглий раствором Рингера; английские авторы добавили в этот раствор немного эзерина, кроме того, они протестировали оттекающий от ганглия раствор, содержащий переносчик нервного возбуждения, и обнаружили в этом растворе ацетилхолин.

Уже в 1937 г. в своей торжественной гарвеевской лекции «Передача нервных воздействий с помощью ацетилхолина» Дейл излагал историю следующими словами: «Имелось много оснований для нерешительности в вопросе о признании за ацетилхолином роли переносчика возбуждения в ганглионарных синапсах или в окончаниях соматических двигательных нервов... Наше прямое доказательство участия ацетилхолина в передаче этих быстрых возбуждательных эффектов было сначала получено для случая ганглия. Чанг и Гэддам (1933), подтвердив в моей лаборатории данные Витановского, обнаружили, что из симпатических ганглиев выделяется при экстрагировании необычайно много ацетилхолина. После этого Фельдберг, Минц и Тсудзимура наблюдали, что при раздражении чревного нерва ацетилхолин появлялся в местах его окончания в мозговом веществе надпочечника и действовал там как прямой возбудитель выделения адреналина в кровь (1934)... Естественно, нам оставалось убедиться в том, вызывает ли раздражение преганглионарных волокон появление ацетилхолина в ганглиях. Очень своевременно Кибяков (1933) описал подходящую методику перфузии. Пользу-

ясь ею, с той модификацией, что они добавляли к перфузионной жидкости эзерин в весьма слабой концентрации, Фельдберг и Гэддам (1934) без труда убедились в том и т.д.».

Не правда ли, как изящно изложено! Подверстаны (даже и не оригинальные) данные о наличии ацетилхолина в нервной ткани; помянуты (даже и более поздние!) данные о выделении ацетилхолина в надпочечниках, про которые в те годы думали, что они родственны симпатическим ганглиям; похвалены усилия Кибякова, который-де в нужный момент подоспел с нужной Дейлу методикой (кстати, методика перфузии верхнего шейного ганглия была разработана Быковым и Павловой и опубликована действительно ко времени! — в 1924 г., а Кибяков только слегка ее модифицировал); и вот уже «Фельдберг и Гэддам без труда убедились...».

Опубликованная в 1937 г. гарвеевская лекция Генри Дейла была на следующий год переведена нашим журналом «Успехи современной биологии» без единого комментария, к сожалению, никто не вспомнил о Самойлове, не вступился за Кибякова. А уж в западной литературе тем более всем понравился выход из затруднительного положения, предложенный Дейлом. И сложилась раз и навсегда некая стандартная схема, позволяющая обходиться без упоминания главных участников великого открытия.

В течение многих последующих лет Дейл и его сотрудники всегда вменяли себе в заслугу то, что именно они доказали, что переносчиком сигнала с нейрона на нейрон является ацетилхолин. Между тем этот тезис ошибочен. Настаивая на исключительной кандидатуре ацетилхолина, группа Дейла в какой-то степени мешала физиологии увидеть истинную картину, где сигналы с нейронов на нейроны переносятся множеством разных медиаторов. Разнообразие межнейронных передатчиков стало для всех очевидным много позже, когда слава Дейла уже была раздута.

Между тем Кибяков, сделавший главное — доказавший само существование химического механизма, был с самого начала ближе к истине и в вопросе о химической природе переносчика. В растворе, протекающем через ганглий, Кибяков, кроме ацетилхолина, обнаруживал какое-то адреноподобное вещество. Сотрудники Дейла продолжали утверждать, что в таком растворе имеется только ацетилхолин, и это давало им даже повод обвинять Кибякова в грязных опытах и выставять себя в качестве единственных «настоящих» исследователей феномена химического переноса возбуждения с нейрона на нейрон. Прошло несколько десятилетий, пока физиологи разобрались в этом вопросе: в симпатических ганглиях были найдены клетки хромаффинной природы, некоторые из которых, как теперь известно, выполняют функцию внутриганглионарных вставочных нейронов. Они тоже передают нервный сигнал. Это из них выходит катехоламин при раздражении идущего от мозга нервного ствола. Оба вещества, ацетилхолин и катехоламин (дофамин), ме-

диаторы межнейронных синапсов в симпатическом ганглии. А в мозге медиаторов еще больше, намного больше.

Таким образом, уже первые эксперименты Кибякова давали повод задуматься о разнообразии межнейронных медиаторов. Искусственный интерес к одному из них, ацетилхолину, подхлестываемый группой Дейла, не был оправданным; этическая нечистоплотность жесткой необходимостью связалась с научной ошибкой. Ацетилхолиновый гипноз долго подавлял сознание нейрофизиологов, и лишь относительно недавно разнообразие медиаторов стало неоспоримым фактом.

Почему медиаторов много?

Почему нейроны разные? Этим вопросом невольно задается каждый нейробиолог. Существование множества химических механизмов синаптической передачи как будто не вызвано необходимостью. Хорошо известно, что созданные современной техникой думающие машины решают, в принципе, любые задачи и при этом составлены из качественно одинаковых искусственных нейронов, которые взаимодействуют между собой одним и тем же способом. Известно далее, что нервная клетка, секретирующая в своих синаптических окончаниях некий медиатор, сама бывает чувствительна к тому же медиатору, т. е. может посылать и получать сигналы одинаковой химической природы. Тем не менее в живом мозге для взаимодействия между нейронами используется целая серия разных медиаторов,

Это довольно странно. Известно, что природа предпочитает, чтобы различные проявления одной и той же функции имели одинаковую химическую основу. Так, разные формы движения (мышечные сокращения, биения ресничек и т. п.) имеют единый химический механизм. Одинаков химизм биолюминесценции, даже когда светятся очень далекие друг другу организмы. А тут в одном мозге одна и та же функция — функция синаптической передачи — осуществляется с помощью совершенно разных механизмов.

Разные медиаторы имеются не только у млекопитающих и даже не только у позвоночных. Так, в мозге насекомых, по мнению специалистов, в качестве синаптических передатчиков выступают такие вещества, как глутамат, гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин, серотонин, дофамин, норадреналин. В нервных узлах улитки найдены нейроны, медиаторами которых являются дофамин, серотонин, ацетилхолин. Бросается в глаза, что это те же самые вещества, которые выполняют медиаторную функцию в мозге млекопитающих. Между тем мозг млекопитающих — орган совершенно не родственный ни ганглиям улиток, ни цепочечной нервной системе насекомых.

Если ограничиться вопросом «Почему нейроны разные?», то путь к поискам ответа представляется совершенно неясным. Ситуация меняется, если связать этот вопрос с другим: «Почему нейроны с одинаковыми медиаторами встречаются в разных нервных системах, у далеких друг от друга организмов?» Нетрудно убедиться, что есть только два внутренне непротиворечивых способа ответить на оба вопроса одновременно.

Гипотеза, которую я предложил в 1970 г., объясняет химические различия между нейронами тем, что наш мозг и вся наша нервная система — это сборное образование, объединяющее неродственные клетки. Предполагается, что клетки, имеющие морфологические и физиологические свойства нейронов, возникали неоднократно, независимо друг от друга, чтобы выполнять регуляторные функции в тех тканях, которые их породили. Позже такие клетки объединились, чтобы взаимодействовать между собой. Так возникла единая нервная система — сначала диффузная, а затем развившая собственные органы, такие как наш головной и спинной мозг или нервные узлы улитки. Множественность синаптических механизмов получает оправдание как следствие множественного происхождения нейронов: каждый нейрон современных животных проявляет тот тип секреторного химизма, который был у предкового нейрона на заре возникновения нервной системы.

<...> Очень трудно согласиться с мыслью, что разнообразие медиаторов возникло в ходе эволюции нервной системы в связи с ее функциональным усложнением. Скорее, функциональный прогресс сопровождается некоторым упрощением качественного состава нейронной популяции, хотя в количественном отношении она становится всё более мощной.

Вслед за другими исследователями, экспериментирующими с нервными клетками моллюсков, мы могли много раз убедиться в том, что один и тот же медиатор может в разных синапсах обеспечивать совершенно разные эффекты. Так, ацетилхолин оказывает возбуждающее действие на одни клетки, но тормозящее — на другие, причем в разных случаях различны ионные механизмы этих эффектов. То же известно для серотонина, дофамина. Часто называют «тормозными медиаторами» гамма-аминомасляную кислоту и глицин, но это неправомерное упрощение, потому что известны случаи, когда эти вещества не гиперполяризуют, а деполяризуют, т.е. возбуждают постсинаптическую мембрану. Напротив, глутамат называют «деполяризующим медиатором», хотя многими авторами и у самых разных животных найдены нервные клетки, которые гиперполяризуются, т.е. тормозятся глутаматом. Если это так, если каждый медиатор может делать то, что умеют другие, тогда основные предпосылки функциональной гипотезы представляются лишенными всякого смысла. Между тем с гипотезой полигенеза такие данные хорошо уживаются.

Итак, факты заставляют нас признать, что качественная разнородность нейронов — это древнейшее свойство нервной системы.

<...> Наверно, многим читателям покажется странным представление, по которому важнейшая черта функциональной организации нашего мозга — наличие в нем разных химических механизмов синаптической передачи — связывается с очень далекими и во многом случайными обстоятельствами возникновения нервных клеток у примитивных многоклеточных животных, древнейших предков и человека, и таракана, и улитки. Но, если разобраться, странного в этом не так уж много. Эволюционному процессу всегда приходится работать с тем материалом, который достается ему в качестве наследства от предшествующих этапов эволюции. В отношении медиаторов это первым понял Коштоянц.

Вот кому множественность медиаторов всегда была по душе, даже тогда, когда в медиаторную идею верили единицы, да и те вполне удовлетворялись ацетилхолином и адреналином. Коштоянц же отдавал свою страсть каждому новому кандидату в медиаторы, и однажды его усилия в этом направлении были вознаграждены: именно ученикам Коштоянца удалось впервые доказать медиаторную функцию серотонина. Медик по образованию, Коштоянц умел смотреть на медиаторы широким взглядом биолога.

Я хочу рассказать об этом человеке, у которого учился физиологии. Жатва, собираемая нашей наукой сегодня, во многом определена его талантом, его умением видеть развитие науки на десятилетия вперед.

Памяти Коштоянца

Хачатуру Сергеевичу Коштоянцу (1900—1961) принадлежит ряд фундаментальных идей, оказавших существенное влияние на изучение медиаторов. Иногда они выражались четко и подкреплялись сильными экспериментальными фактами, в других случаях оставались на уровне предчувствий. Физиолог «романтического стиля», знавший толк в феноменологическом доказательстве и не любивший набирать статистику, Коштоянц, по-видимому, имел сильное чувство научной интуиции.

Еще в середине 30-х гг. Коштоянц верно оценил перспективность сравнительной физиологии медиаторов. В тот период изучением медиаторов беспозвоночных занимался, кроме Коштоянца, только один человек в мире — бельгийский фармаколог З. Бак. Трудami этих двух пионеров создавалась огромная, ныне даже модная область знаний. Общим у них был лишь интерес к нестандартным объектам исследования, но смысл своей работы они понимали по-разному. <...> Бак был бессилен использовать данные, полученные на нестандартных объектах, для целей сравнительной, эволюционной физиологии: в этой области его представления наивны. <...> Только Коштоянц понимал в те годы, зачем нужно изучать медиаторы беспозвоночных.

Он писал: «<...> Постановка вопросов истории развития функций должна будет выдвинуть самостоятельные проблемы об аналогии и гомологии в кругу физиологических явлений. Это те вопросы, которые должны стоять в деле дальнейшей разработки эволюционной физиологии».

Это процитировано из работы, опубликованной Коштойянцем в 1932 г., т.е. непосредственно перед тем, как он приступил к систематическому и многолетнему изучению медиаторов беспозвоночных. А к обсуждению самостоятельной проблемы об аналогии и гомологии в кругу медиаторных явлений физиология смогла прийти только в нынешнем десятилетии. Программа, предложенная Коштойянцем, поражает своей продуманностью, она действовала на протяжении трех десятилетий работы Коштойянца в этой проблеме и продолжает действовать сейчас.

<...> Я не хотел бы никого обижать, но ведь факт, что идеи многих знаменитых физиологов, имевших при жизни громкое имя и высокие научные звания, после смерти этих физиологов разделяются в лучшем случае их преданными аспирантами или нынешними аспирантами этих бывших аспирантов. Можно дать довольно длинный список так называемых учений («учение такого-то о том-то»), оставшихся непринятыми физиологической наукой. И, с другой стороны, есть физиологи, за которыми не числится никаких учений, но их след в науке ярок и стоек. Коштойянец здесь стоит рядом с Самойловым. Кстати, по природе своего научного творчества это были совершенно разные люди.

Мне однажды встретились заметки гроссмейстера Михаила Талья, в которых он делил шахматистов на два типа — счетчики и оценщики. У счетчиков, писал Таль, «...всё очень конкретно. Ни одна шахматная аксиома не принимается ими на веру без конкретного доказательства, всё иллюстрируется самыми разнообразными вариантами, которые должны подтвердить или опровергнуть позиционный постулат. Но вместе с тем есть много шахматистов такого же высокого класса, которые в процессе партии уделяют сравнительно мало времени расчету отдельных вариантов». Это — оценщики, для них характерен обобщенный подход к позиции. Себя Таль относит к типичным счетчикам, а образцом оценщика считает Ботвинника.

Не знаю, как в шахматах, но в физиологии это именно так. Самойлов — считал. В основе его побед — хорошо рассчитанный и тщательно выполненный эксперимент. Из медиаторщиков, которых я знаю лично, блестящий счетчик — Турпаев. Книга Турпаева «Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора» (М.: Наука, 1962) — это серия тщательно рассчитанных изящных комбинаций, где всё продумано за себя и за противника,

Коштойянец оценивал ситуацию в целом и делал логичные ходы в духе позиции. Поскольку понимание позиции было глубоким, ходы оказывались сильными. Он побеждал широтой кругозора, умением охватить взглядом

пространство, на котором хватало места и лягушке, и улитке, и человеку, и инфузории. Коштойянец называл себя сравнительным физиологом, но на самом деле он никогда не сравнивал — он просто видел место каждого организма в ряду, в системе.

Эксперименты Коштойянца были царственно небрежными. Он мог, уходя на лекцию, попросить кого-нибудь, кто оказывался под рукой, приготовить ему препарат — лягушачье сердце на канюле, дергающее за нитку тонкий бамбуковый писчик. В физиологии проще этой методики пока что ничего не придумано. Вернувшись с лекции или ученого совета, с загадочной улыбкой доставал из жилетного кармана пузырек с какой-то очередной гениальной «идеей», разводил на глаз щепоть «идеи» в физиологическом растворе и нетерпеливо капал. В зависимости от ответа лягушкиного сердца Коштойянец сокрушенно вздыхал или удовлетворенно хмыкал, капал еще раз и с тем же конспиративным видом удалялся. Увидев такое, посторонний наблюдатель, оснащенный общепринятыми знаниями о культуре эксперимента, был бы смущен, возмущен и напыщен. Но посторонних не было, вокруг сидели свои. Конспирацию Коштойянец выдерживал в худшем случае полчаса, потом раскрывал тайну заветного пузырька и вручал его особо доверенному лицу, которым мог оказаться любой из нас. Особо доверенное лицо должно было повторить опыт еще раз и сделать приличную кимограмму для предстоящего доклада на очередном симпозиуме. Простенькие проверочные эксперименты — это и были сильные ходы Коштойянца, естественно вытекающие из общей оценки ситуации.

Я учился, позже работал на кафедре Коштойянца. Коштойянец имел странные, родственные отношения со своими сотрудниками, аспирантами, дипломниками. Когда он был среди нас, в его глазах и полуулыбке всегда покоилось выражение радости общения со своей паствой. Еще более странным, я бы даже сказал замечательным, было то, что Коштойянец культивировал на своей кафедре сильное антимедиаторное направление, возглавлявшееся доцентом Удельновым. Рядом с паствой Коштойянца на кафедре существовала такая же многолюдная и дружная паства Удельнова — наши лучшие товарищи, с которыми мы вечерами резались в шахматы; наши заклятые противники, которые нас резали на защитах дипломов и диссертаций.

Результаты, докладывавшиеся медиаторщиками на кафедральных коллоквиумах, сразу же подвергались ошеломляющей критике. Назвать ее необидной было бы большим преувеличением: совсем наоборот, критика была именно обидной, ядовитой, желчной, исполненной сарказма и презрения, впрочем, не к самому докладчику (к нему критиковавшие могли питать самую искреннюю симпатию), а ко всей медиаторной идеологии. Докладчик, а им мог быть студент или аспирант, был обязан отбиваться за себя, и за своего шефа, и за всех медиаторщиков на свете, поскольку доцент Удельнов и его сотрудники медиаторов не признавали.

Младшекурсников эти баталии потешали, но старшекурсникам приходилось заботиться о своем вооружении. Это была отличная школа для всех нас. При этом мы знали, что принадлежность к тому или другому лагерю не влечет за собой никаких административных выводов, из обоих лагерей набирались аспиранты, оставлялись на кафедре молодые сотрудники. Переходы из лагеря в лагерь совершались, но за ними никогда не стояли шкурные причины — только изменение убеждений, осознание слабостей в научной позиции своего шефа.

У Михаила Георгиевича Удельнова много учеников, среди которых имеются прекрасные физиологи, работающие на кафедрах университетов, в научно-исследовательских институтах, клиниках. Ученики Удельнова — совсем особый народ, шумный и бесшабашный, любители пожить в дикой природе, как и их шеф. Когда говорят о «школе Удельнова», мне хочется думать, что это отчасти и школа Коштоянца. Но и школа Коштоянца была бы неполновесной, неинтересной, когда б на ее уроках нас не ждали ядовитые подковырки и крестьянское упрямство отрицающего медиаторы Удельнова.

Не так давно, зайдя в гости на кафедру, я присел за установкой молоденькой аспирантки Удельнова, исследующей некоторые странности в эффектах ацетилхолина на сердце, а тут вдруг появился и сам старый профессор.

— Видите, Дмитрий Антонович, я стал прилежным медиаторщиком, — сказал Михаил Георгиевич с притворным миролюбием, и без долгой паузы начал пушить казенных медиаторщиков, которые только себя считают обладателями истины, а сами и т. д., и т. п. — и я с облегчением почувствовал, что нахожусь в родном доме.

А Коштоянца давно уже нет.

Кто пахал

В самом начале этого рассказа было обещано, что я вернусь к вопросу о том, как англичане «забыли» о статье Кибякова и присвоили честь открытия межнейронной передачи себе. Я действительно возвращался и полагаю, что следует вернуться еще раз, потому что нас приглашают обсудить причины.

Приглашение поступило от профессора Эклса — сэра Джона, нобелевского лауреата. Сэр Джон интересуется вот чем: почему в одних странах наука хорошая, а в Советском Союзе — плохая? «Советская биология очень слаба, — пишет Эклс в книге «Лицом к реальности» (1970). — К примеру, я писал книгу об основах нейрофизиологии. В ней только две ссылки на русских из общего числа более 1000. В двух моих более поздних книгах — ни одной ссылки!»

Эклс считает и Нобелевские премии: советские ученые, работающие в области биологии и медицины, не имеют ни одной. Премии за медиаторы,

наряду с Отто Лёви, некогда давшим этой проблеме мощный импульс, получили: Дейл и Катц, Аксельрод и фон Эйлер и другие. Сам Экклс, долгие годы противостоявший правильному решению проблем межнейронных отношений, тоже нобелевский лауреат. В чем же дело? — спрашивает своих читателей сэр Джон. — Может быть, русские просто тупы? Нет, — отвечает он с живостью, — «я не говорю, что русские менее сообразительны или менее способны быть учеными. В дни царизма они это делали очень хорошо».

Так прямо и сказано: в дни царизма. И причины губительной недееспособности советской науки становятся ясными даже дураку. А если вдруг не стали ясными, то в упомянутой книге вслед за главой под названием «Понимание природы» идут две главы, «Человек, свобода и творчество» и «Необходимость свободы для свободного процветания наук». В этих главах содержится много красивых сентенций о духе свободы и свободе духа, которых, по мнению автора, не может быть в послереволюционной России, отчего ее наука и пребывает в состоянии «жалкого прозябания». А история изучения нейронов и синапсов должна подтверждать этот вывод.

Но она не подтверждает. История, если ее взять в чистом виде, а не в том, когда она к личной выгоде отпрепарирована Экклсом и Дейлом, свидетельствует об обратном. По беспристрастному свидетельству истории, в самый трудный период становления знаний о механизме межнейронных связей — период, охвативший три десятилетия и длившийся от открытия Отто Лёви до 50-х гг. — советская наука занимала в этой проблеме лидирующее положение, ею были добыты главные факты, в ней зарождались идеи, оказавшиеся верными. По свидетельству истории, в этот период медиаторами занималась в нашей стране большая группа крупных ученых, создавших несколько оригинальных направлений исследований. Кроме казанской школы, кроме Коштыянца, о которых уже было сказано, назову Александра Григорьевича Гинецинского, Владимира Николаевича Черниговского, Михаила Яковлевича Михельсона. Уже в 30-х гг. в Харькове развернулась широкая работа по приложению медиаторных представлений к клинике нервных болезней. Это были истинные пионеры, шедшие в авангарде мировой науки.

В тот же период самая богатая и мощно оснащенная наука мира — наука США — фактически стояла еще в стороне от проблемы медиаторов. Уолтер Кэннон был единственным в Штатах физиологом, много и серьезно работавшим в этом направлении, — и Кэннона затравили. «Вокруг его личности, — пишет о Кэнноне бельгийский фармаколог Бак, — была воздвигнута стена молчания — потому, что его жизнь, его характер и его внеученная активность не соответствовали общепринятым стандартам. Нежелание приспособляться и способность слишком рано оказываться правым могут быть достаточной причиной для предания забвению исключительного человека».

Кэннон был нестандартен в своем слишком раннем понимании природы синаптической передачи. Он был нестандартен в том, что выступал против фашизма. Кэннон, как мы видим из публикуемых здесь воспоминаний Кибякова, не умел и не желал закрывать глаза на существование советской физиологии и добытых ею фактов, он, по словам Бака, «до последних дней своей жизни старался поддерживать дружеские контакты между американскими и советскими учеными». И Кэннону устроили обструкцию. Это отлично умеют делать любители поговорить о свободе духа и духе свободы.

Только с конца 50-х гг., когда поле было вспахано, главные факты добыты, идеи сформулированы и медиаторные представления стали стандартом физиологического мышления, — только тогда наука Соединенных Штатов навалилась на медиаторы всей своей финансовой, приборной и издательской мощью.

Иными были эти годы для английской науки. Лаборатория Дейла была достаточно сильна для того, чтобы, едва узнав о данных Кибякова, суметь рывком преодолеть десятилетнее отставание от советских коллег.

Англичане, думается, острее других восприняли победный эксперимент Отто Лёви и переживали эту победу, одержанную человеком из провинциального австрийского университета, как личное и национальное унижение. Ведь именно в Англии, в Кембридже, родилась в первые годы нашего века медиаторная идея в ее первоначальном «периферическом» варианте. Первая публикация этой мысли датируется маем 1904 г., когда молодой кембриджский фармаколог Т. Р. Эллиотт на заседании Физиологического общества назвал адреналин веществом, которое могло бы «высвободиться в каждом случае, когда (симпатический) импульс приходит на периферию». Близкие мысли высказывали в те же годы другие кембриджские исследователи — Дж. Лэнгли, У. Е. Диксон. Лёви, гостивший в их компании в 1903 г., скорее всего, вывез идею из Кембриджа.

Но сами англичане в тот раз упустили инициативу. Не было в их среде того, что Кибяков, говоря об идее Самойлова, назвал «общей увлеченностью». Тот же Эллиотт, высказав идею на заседании общества, забывает упомянуть о ней в подходящей по теме большой статье, публикуемой уже в следующем, 1905 г.! В том же Кембридже студенты, слушавшие курс фармакологии в 1915 г., даже не знают о медиаторной гипотезе — никому не приходит в голову рассказать им об этом (свидетельство Дж. Бэрна).

Рожденная в Англии медиаторная идея в Англии умерла, но случайное семя, занесенное ветром на австрийскую почву, дало побег. Это был жестокий урок, ставший для Дейла и его единомышленников сильным стимулом развивать медиаторные исследования, чтобы вернуть британской науке лидирующее положение. И англичанами многое сделано в этот пионерский период развития проблемы медиаторов. Принцип Дейла — лишь одно из до-

стижений английской науки этого периода. Она, несомненно, заняла лидирующее положение — если отвлечься от существования советской науки. Но поскольку мы решили от этого не отвлекаться, попробуем ответить на сакральный вопрос: почему? Почему действительным лидером в решении этой проблемы была наука нашей страны?

Я сознаю, что не готов к всестороннему серьезному анализу этого вопроса, и всё же несколько предположений решусь высказать.

Мне кажется, во-первых, что в период, начавшийся открытием Отто Лёви, в Казанском университете существовала уникальная ситуация, делавшая Казань идеальным местом для открытия механизма передачи сигнала с нейрона на нейрон. В этом университете одновременно существовали одна из лучших в мире нейрогистологических школ и одна из лучших в мире электрофизиологических лабораторий. Нейрогистологи казанской школы уже прочно стояли на позициях нейронизма, которые, должен заметить, еще не принимались большинством университетских центров Европы, не говоря уже об Америке. Физиологи Казани, таким образом, обитали в среде, для которой была естественна идеология межнейронных контактов. Сами физиологи были, как мы видим из записок А. В. Кибякова, в курсе медиаторных идей с самого раннего периода их зарождения — буквально с 1904 г.

К этим более или менее объективным обстоятельствам добавилось два момента везения. Счастливым совпадением было то, что сердце — объект, на котором проделал свой знаменитый опыт Отто Лёви — было одновременно и объектом А. Ф. Самойлова: Самойлов был крупнейшим мировым авторитетом в области электрокардиографии. Более того, Самойлову принадлежал электрофизиологический анализ процесса торможения, наблюдающегося в сердце при раздражении блуждающего нерва, т. е. анализ именно того нервного эффекта, с которым работал Лёви. Пока другие электрофизиологи шумели вокруг скандальной публикации Лёви и обвиняли его во всех возможных грехах, Самойлов сделал самое простое и естественное — проверил опыт Лёви методом электрофизиологии. Проверка показала, что «тормозное вещество» Лёви вызывает в электрограмме сердца такое же изменение, какое происходит при натуральном торможении сердцебиений нервом.

Уже с этого момента Казань, незаметно для других научных центров, выввалась вперед, потому что впервые в мировой науке к идее медиаторов здесь подключился физиолог — притом физиолог с мировым именем, владевший всем арсеналом передовых электрофизиологических методов. Представленные в 1924 г. Самойловым электрофизиологические доказательства несостоятельности электрической гипотезы перехода возбуждения с моторного нерва на скелетную мышцу явились первым весомым плодом реализации этой ситуации.

Другое счастливое обстоятельство заключалось в давнем интересе казанских физиологов к верхнему шейному ганглию — одному из ганглиев симпа-

тической цепочки. На этом объекте в Казани с 1912 г. работал, в частности, молодой тогда физиолог К. М. Быков, который исследовал приложимость к межнейронному переключению тех представлений о рецептивной субстанции, которые для периферических нейроэффекторных соединений разрабатывал в Англии Лэнгли. В те же годы появилась мысль об искусственной циркуляции этого нервного узла. Реализовать эту мысль удалось только в 1918—1921 гг.

А статья с описанием методики перфузии появилась в 1924 г. в том самом сборнике, где Самойлов опубликовал результаты своих исследований о механизме перехода возбуждения с нерва на скелетную мышцу и свою гениальную гипотезу о механизме синаптической передачи в мозге. Две статьи, вышедшие в свет под одной обложкой, содержали все необходимые условия для открытия, которое через десять лет сделал Кибяков.

Кстати, участниками этого сборника, посвященного 75-летию Ивана Петровича Павлова, были многие знаменитейшие физиологи мира, статьи в нем печатались на разных языках, и те, которые публиковались на русском, имели переводное резюме. Так что воспользоваться условиями для открытия, созданными в Казани, могли где угодно.

Я назвал бы в числе факторов, определивших успехи нашей науки в проблеме медиаторов в те предвоенные годы, и энтузиазм научной молодежи. Энтузиазм этот был следствием социальных сдвигов, которые открыли путь в науку новым человеческим пластам, не ведавшим пресыщенности и снобизма.

Я назвал бы еще фактор терпимости — непереносимое условие академических свобод. Прошу обратить также внимание на то, что рассказывает Кибяков о Данииле Семеновиче Воронцове, которому мы, оказывается, обязаны благополучным завершением экспериментов Кибякова и их скорейшей публикацией. Воронцов, один из известнейших противников медиаторной гипотезы, проявил в этом эпизоде научную терпимость и человеческое благородство. Узнав об этом, начинаешь понимать, почему именно Воронцову обязаны мы созданием лучшей в стране киевской нейрофизиологической школы.

Я упомянул бы о профессиональной порядочности, обязывающей физиолога учитывать все важные факты, независимо от того, нравятся ли ему сами эти факты, нравится ли получивший их автор и страна, в которой он работает. Ученый вправе выбирать себе друзей, но не факты. «Во время войны, — пишет Бак, — Экклс опубликовал... статьи о природе синаптической передачи в симпатическом ганглии. Он даже не упоминает об опытах Дейла и сотрудников; термин “ацетилхолин” не упомянут ни разу; вместо этого есть ссылки на работы Катца, Каффлера, Лоренто де Но и на собственные работы Экклса». Сам Дейл, обиженный Экклсом в те годы, когда Экклс еще не решил стать медиаторщиком, даже не упоминает, добавим мы, ни гипотезы Самойлова, предпочитая выдавать ее за свою, ни опытов Кибякова.

Вот только несколько соображений, принадлежащих человеку, для которого медиаторы — профессия и который смотрит на развитие этой области знаний изнутри. Здесь много сказано о вкладе советской науки на самой трудной стадии решения главных задач и формулирования главных идей. Но я еще раз повторяю, даже подчеркиваю, что не нужно было бы об этом говорить, как вообще не нужно похвастаться заслугами, и только извращения, которые довели реальную картину до неузнаваемости, обязывали меня это сделать.

1984

Наука о мозге — нейробиология

САХАРОВ Д. А. В кн: Актуальные проблемы биологической науки.
Пособие для учителя / Под ред. А. В. Яблокова.
М.: Просвещение, 1984. С. 86–100.

Рождение нейробиологии

Изучение нервной деятельности и ее материального субстрата — нервной системы, мозга — издавна составляло одну из центральных проблем естествознания. Рождение физиологии, которой суждено было стать матерью всех экспериментальных наук медико-биологического цикла, обычно датируют 1628 г. — годом появления гениального труда Уильяма Гарвея (1578–1657), в котором была обоснована идея кругового движения крови; и уже вскоре, в 30-х гг. того же столетия, великий французский мыслитель Рене Декарт (1596–1650) заложил основы физиологии нервной системы. Нейрофизиология прошла славный путь, обогатила науку многими представлениями о механизмах нервной деятельности. Казалось бы, ей и продолжать разработку этой проблемы. Но вот каких-нибудь полтора-два десятилетия назад в научный обиход стало властно вторгаться слово «нейробиология». Оно замелькало на обложках научных книг и журналов, дало название школам и симпозиумам, появились нейробиологические лаборатории, студенты слушают лекции по нейробиологии. Что это — необходимость или мода (ведь мода на новые слова, увы, встречается и в науке)? Родилась ли новая область естествознания или просто переименовали старую?

Пытаясь найти ответ на эти вопросы, нужно прежде всего отметить, что новые разделы естествознания рождаются весьма различными способами.

Известно, что науки склонны дробиться, и такой способ возникновения новых дисциплин, пожалуй, наиболее распространен. К примеру, была когда-то зоология, а попробуйте найти просто зоолога в наше время. Один орнитолог, другой энтомолог, есть ихтиологи, малакологи (специалисты по моллюскам) и представители множества других дочерних специальностей, возникающих по мере разрастания знаний о многообразии животного мира. Дробятся уже и сами дочерние дисциплины.

На примере той же зоологии можно убедиться в том, что новая дисциплина не обязательно возникает из того, что было частью старой: иногда в недрах старой появляется нечто существенно новое, о чем до того и не подозревали. Так, буквально на глазах одного поколения из зоологии выделилась этология — наука о врожденных формах поведения животных. Конечно, и прежде знали, что какие-то элементы поведения носят унаследованный характер, но утверждение этологии как самостоятельной области знаний знаменовалось появлением собственной системы идей, особых методических подходов.

Нередко новые науки появляются в результате взаимодействия двух старых. Так, на стыке интересов зоологии и географии много десятилетий назад возникла зоогеография, на стыке биологии и физики — биофизика и т. д. Не возникла ли и нейробиология таким образом?

Нет, причины появления нейробиологии иные. Они выражают важнейшую общую тенденцию современной биологической науки — тенденцию к интеграции подходов и идей, разработанных разными специализированными дисциплинами. Нейробиология в этом смысле стоит в одном ряду с некоторыми другими новыми направлениями, занявшими важнейшее место в науке о жизни, — с биологией клетки, биологией развития. Скажем, биология клетки как особая область науки определяется исключительно интересом к специфическому биологическому объекту — живой клетке; этот интерес позволил объединить усилия тех, кто пришел к нему, работая в микроскопической анатомии, генетике, медицинской цитологии, микробиохимии и других специальных науках. Сходным образом интерес к особому предмету — процессу индивидуального развития — стал причиной рождения биологии развития, которая отнюдь не идентична эмбриологии или какой-то иной дисциплине. Такой подход к специфическому предмету исследования называют междисциплинарным. Нейробиология родилась из потребности преодолеть изоляцию и объединить усилия тех специальных дисциплин, которые занимались мозгом.

Исторически сложилось так, что нервная система изучалась специалистами разных медико-биологических наук независимо друг от друга. Нейрофизиология, как уже было сказано, появилась в рамках физиологии и давно приобрела полную самостоятельность. Любопытно, что классики нейрофизиологии — наш великий соотечественник И. П. Павлов и его знаменитый английский коллега Ч. С. Шеррингтон — начинали свою научную карьеру как физиологи широкого профиля и были в этом отношении похожи на своих предшественников, работавших в середине XIX в., но рубеж XX столетия и Павлов и Шеррингтон перешагнули, сосредоточив свои интересы на физиологии нервной системы, всё более специализируясь на чистой нейрофизиологии. Примерно в те же годы из среды микроскопистов выделились нейрогистологи — специалисты по микроскопическому строению нервной

ткани. Биохимия возникла намного позже, но и в ней не замедлил сказаться процесс дифференциации; появилась нейрхимия. Можно вспомнить и другие дисциплины, предметом которых стала нервная система: нейрофармакология, нейроэндокринология и т. д. Сформировавшись самостоятельно, каждое научное направление существовало обособленно. Узкий специалист, даже крупный, был ограничен традицией своей дисциплины: микроскопист никогда не садился за физиологический прибор, а физиолог за микроскоп. У каждого была своя ученая среда, свой круг идей и интересов; дело доходило до того, что одни и те же понятия называли по-разному. Так, еще совсем недавно русские нейрогистологи называли клетку невроном, тогда как у физиологов то же слово употреблялось в другой форме — нейрон, и этот разницей никому не мешал, потому что гистологи читали свою литературу, а физиологи — свою.

Но упорное углубление разных нейродисциплин в свои внутренние задачи и дальнейшее разобщение не могли, в конце концов, не грозить полным тупиком. Примерно в конце 50-х — начале 60-х гг. в разных научных центрах одновременно (и, следовательно, закономерно) стали преодолеваться узкодисциплинарные экспериментальные приемы, способы мышления, понятия, привычки и предрассудки. Условия сложились так, что разные дисциплины искали ответы на одни и те же вопросы и каждой из них было трудно найти их своими ограниченными средствами. В результате специалисты вынуждены были переосмыслить свою область знаний, переучиться, посмотреть на нервную систему с иных позиций. Никакие университеты нейробиологов не готовили, нейробиологами поначалу становились люди, уже имевшие ту или иную специальность.

Нейробиолог — это и нейрофизиолог, сидящий за электронным микроскопом, и нейроцитолог, анализирующий микрохимическими методами изолированный нейрон, и этолог, квалифицированно применяющий вещества из арсенала нейро- и психофармакологии, — такие ситуации стали повседневной реальностью. Оказывается, наряду с процессом дробления, дифференциации наук может идти и идет противоположный процесс — единения, интеграции. И он плодотворен.

Методы исследований

Мало того что к решению нейробиологических задач привлекаются методы разных специальных дисциплин — сами методы всё чаще становятся такими, что применить их может только нейробиолог. Человеку, который не умеет или не желает выйти за рамки узкой классической специальности, такие методы просто не по плечу.

Рассмотрим в качестве примера одну из старых задач науки о нервной системе — задачу по выяснению формы нейрона. Известно, что нейроны очень различаются по размерам, числу отростков, их протяженности, характеру ветвления и т. д. Представить себе, как выглядит интересующий вас нейрон, очень трудно: его отростки перепутаны, переплетены с отростками множества других нейронов. Вместе с тем, не решив этой задачи, невозможно судить о том, как организованы системы нейронов. Вот почему задача, о которой идет речь, не стареет. Она была актуальной век назад и останется актуальной век спустя. Как решали ее раньше? Простейшим приемом издавна служила *мацерация*: нервной ткани давали немного погнить, пока не разрыхлятся сцепления между составляющими ее клетками, а затем вытряхивали более или менее уцелевшие нейроны и рассматривали их в микроскоп. Понятно, что надежность этого метода не очень велика.

Существовал еще один старый способ, требующий виртуозного мастерства и доступный лишь единичным умельцам. Нужно было, пользуясь тонко заточенными иглами, вытащить одну клетку вместе со всеми ее отростками из ткани мозга. Только тот, кто имел дело со студнем, именуемым нервной тканью, может оценить невообразимую трудность такой работы. Нужно было распутывать под микроскопом студневидный войлок! Чемпионом в этом деле по сей день остался умерший еще в 1863 г. Дейтерс, блестящий немецкий исследователь, не доживший и до тридцатилетнего возраста. Рисунки изолированных нейронов, оставленные Дейтерсом, до сих пор поражают своей точностью, тонкостью деталей. Не случайно неоконченная рукопись Дейтерса стала классикой микроскопической анатомии, а предложенное им деление нервной клетки на части — тело клетки, дендриты, аксон — полностью сохранилось до наших дней. Но даже этот трудоемкий способ таил возможности серьезных ошибок, их не избежал и Дейтерс. Дело в том, что контакты между отростками разных нейронов иногда обладают большой прочностью. Дейтерс принимал за части одной клетки то, что в действительности принадлежало нескольким.

Кроме мацерации и *механической изоляции*, информацию о форме нейронов черпали из материалов микроскопического изучения срезов нервной ткани, окрашенных тем или иным способом. Особенно полезными оказались *импрегнационные методы*: при обработке нервной ткани солями некоторых металлов (в частности, серебра) металл как бы пропитывает отдельные клеточные элементы, что делает их видимыми на фоне других элементов, не связавших металл. Хотя химическая основа импрегнационных методов была совершенно неясной, они создали нейрогистологию. Картины в самом деле получались иногда очень красивыми: при определенных условиях обработки серебро почему-то выборочно выявляло немногие клетки, и тогда можно было проследить за ходом их отростков. На этом основан широко применяв-

шийся в течение нескольких десятилетий метод Гольджи, автор которого, знаменитый итальянский микроскопист, был удостоен Нобелевской премии.

Но исследователь, применявший метод Гольджи, никогда не мог знать заранее, какая клетка и по какой причине будет импрегнирована. Великий испанский нейрогистолог Рамони Кахаль, разделивший с Гольджи Нобелевскую премию, пополнил слепую химию импрегнационных методов кое-какими идеями, почерпнутыми из зарождавшейся в те годы фотографии, но был не в силах преодолеть принципиальную нелепость, когда клетки для окрашивания выбирает не исследователь, а случай.

Неуправляемость *нейрогистологических методов*, трудная воспроизводимость результатов, которые оказывались разными в руках разных исследователей, — всё это было одной из главных причин бесконечного спора по одному из главных вопросов науки о нервной системе: являются ли нервные клетки независимыми структурными единицами мозга, нейронами, или же они переходят одна в другую, образуя непрерывный материальный субстрат, на котором разыгрываются процессы нервной деятельности. Даже Гольджи и Кахаль, два самых знаменитых представителя классической нейрогистологии, разделив одну Нобелевскую премию, не смогли до конца своих дней договориться о единой точке зрения на этот предмет. Гольджи утверждал, что он видит на своих микроскопических препаратах доказательства непрерывности субстрата нервных процессов. Кахаль видел независимые нейроны. Прав в этом вопросе был Кахаль, но защищаться приходилось тем не менее ему — сторонники «нейронной теории» были почти повсюду в меньшинстве.

Хотя и сейчас имеется немало исследователей, применяющих *серебряную импрегнацию*, окрашивание срезов нервной ткани метиленовым синим и другие методы классической нейрогистологии, радикальным способом решения задачи по выяснению формы нейрона стали новые, нейробиологические методы, основанные на сочетании микроскопической и электрофизиологической (микроэлектродной) техники.

Первый из таких методов появился в конце 60-х гг. Его появлению предшествовало исследование группы советских гистохимиков, посвященное так называемым *проционовым красителям*. Их разработали химики для текстильной промышленности. Эти красители заинтересовали биологов как вещества, образующие прочную ковалентную связь с белками. При исследовании красителей было обнаружено, что некоторые из них, в частности проционовый желтый, обладают сильной люминесценцией и, следовательно, могут быть использованы в *люминесцентно-микроскопической гистохимии белков*. Идея ввести проционовый желтый внутрь нейрона была предложена и проверена двумя американскими исследователями. Они воспользовались одним из стандартных методов клеточной нейрофизиологии — методом регистрации электрической активности нейрона с помощью внутриклеточного капилляр-

ного микроэлектрода, заполненного раствором электролита. Заполнив такой стеклянный капилляр раствором проционового желтого, эти исследователи обычным образом ввели этот электрод внутрь нейрона и получили необходимые сведения о физиологических свойствах нейрона; вслед за этим, пропустив через капилляр электрический ток нужного направления, они вывели краситель из капилляра в нейрон. Оказалось, что краситель расходится по всему нейрону, затекает во все ветви его отростков, но не переходит клеточной границы. Если из нервной ткани, содержащей такой нейрон, приготовить микроскопические препараты и исследовать их в люминесцентный микроскоп, то люминесценцию будет проявлять только нейрон, инъецированный красителем.

Метод электрофоретического введения в нейрон проционового желтого стал родоначальником целой серии современных инъекционных методов избирательного выявления нужных нейронов. Сейчас чаще всего применяют для этой цели *пероксидазу* — фермент, добываемый из хрена. Пероксидаза тоже заполняет весь объем нейрона, ограниченный клеточной мембраной. Затем из исследуемого участка нервной ткани можно приготовить препараты для светооптической или электронной микроскопии. Чтобы сделать инъецированный нейрон видимым, нужно провести на срезе гистохимическую реакцию на пероксидазу.

Исследователь, пользующийся современным инъекционным методом изучения формы нейрона, должен владеть микроэлектродной техникой; он должен, далее, уметь провести гистохимическую реакцию; наконец, ему необходимо умение готовить и читать микроскопические препараты, т. е. свободно владеть светооптическим и электронным микроскопом. Он сам выбирает предмет исследования и получает наиболее достоверные сведения о нем.

Это только один пример нейробиологического способа решения задачи — способа, который не мог бы быть предложен ни одной из старых специальных дисциплин, занимавшихся изучением мозга.

Миф о нервном процессе

Перечисленные причины создания нейробиологии не единственные. Разобщенность нейродисциплин стала тормозом дальнейшего развития науки о мозге, и междисциплинарный нейробиологический подход открывает новые возможности. В наше время, как никогда прежде, становится ясным, что мозг человека и животных — объект биологический, и понимание работы мозга должно прийти со стороны биологии. До сих пор в основном искали в мозге сходство с каким-нибудь из известных технических устройств. Такой подход к познанию мозга можно назвать аналоговым. Техника довольно

быстро развивается, на смену одним аппаратам приходят другие, соответственно, на смену одним аналоговым представлениям об устройстве мозга появлялись другие, не менялся лишь сам подход. «Представления о природе рабочих механизмов мозга, — справедливо отмечал в одной из своих работ советский физиолог А. Б. Коган, — всегда в какой-то степени отражали состояние техники своей эпохи. Если Декарт усматривал в нервном аппарате рефлекса черты механических и пневматических машин своего времени, то современная нейрофизиология применяет для его изучения понятия о соединениях нейронных элементов в функциональные схемы, которыми пользуется электроника». Цитированные слова не содержат элемента иронии, их автор считает такой аналоговый подход естественным и, в свою очередь, ищет в современной ему электронике такие функциональные схемы, которые позволят наконец понять устройство мозга.

Между тем очевидно, что процесс эволюции техники не имеет ничего общего с биологическим процессом эволюции, благодаря которому образовался мозг. Со времен Декарта техника прошла бурный путь развития, но мозг человека и животных остался тем же самым. Крайне трудно представить, что этот не менявшийся материальный объект был в один из отрезков этого исторического периода построен из трубок и клапанов, позже представлял собой ничем не прерываемое переплетение проводов, еще позже — подобие телефонной станции, где провода прерываются переключениями и реле, далее стал похож на компьютер, голографическое устройство и т. д. и т. п. Такую науку о мозге люди могут назвать посмешищем — и будут правы.

Чтобы разобраться в том, как это случилось, необходимо принять во внимание условия, в которых создавалась первая теория нервной системы, и личность ее создателя.

Декарт объяснил нервную деятельность движением некоей специфической физической сущности; позже ее называли «нервным процессом». Для того чтобы нервный процесс мог осуществляться, требуется, чтобы субстрат нервной деятельности был однородным. В этом смысле все аналоговые представления хороши: они всегда конструируют нервную систему из однородных элементов. Аналоговая традиция возникла не из любви к технике, а из веры в миф о нервном процессе.

В действительности субстрат нервной деятельности разнороден, и именно этим объясняется в первую очередь неизбежность отказа от аналоговых и поиска биологических подходов к пониманию мозга.

Что же собой представляет миф о нервном процессе и какова нейробиологическая реальность? Прежде чем говорить о содержании *картезианской концепции нервной системы* («Картезий» — это латинский перевод французского имени «Декарт»), следует напомнить, что исходной специальностью Рене Декарта была математика. Более того, он был выдающимся математи-

ком, труды которого вошли в состав математической науки и используются ею по сей день. Этим многое объясняется. На самом деле Декарт интересовался физиологией не более, чем какой-то другой наукой, например космогонией или метеорологией. В центре постоянных интересов великого мыслителя находилась разработка общей теории познания. Занимаясь этим, Декарт исходил из убеждения, что логические приемы, используемые при решении математических задач, пригодны для решения любых задач. Задача об устройстве «машины человеческого тела» интересовала Декарта только в этом смысле. Она, как и множество других задач естествознания и техники, рассматривалась Декартом всего лишь как возможность для демонстрации эффективности разработанных им гносеологических приемов.

Известно, что Декарт высоко оценивал идею кругового движения крови, обоснованную исследованиями Гарвея. Более того, Декарт связал с этой идеей свое представление о том, как функционирует мозг.

Поучительно сравнить на примере решения задачи о движении крови, как работали Гарвей и Декарт. Гарвей целиком полагался на наблюдения и эксперименты, но никогда не претендовал на то, что он полностью понимает механизмы наблюдаемых им явлений. Установив, что кровь движется по кругу и что ее гонит сердце, Гарвей не был озабочен тем, что не знает, отчего бьется сердце. Он интуитивно следовал такой теории познания, которая довольствуется относительной истиной. Для Декарта это было неприемлемо. Объяснение движения крови, которого придерживался он, претендовало на полное понимание механизма и, согласно разработанной им теории познания, последовательно выводилось из знаний, которые он, Декарт, считал достоверными. В данном случае за достоверные принимались физические знания о расширении нагреваемых тел: причиной движения крови Декарт считал разогревание ее в полости сердца.

Картезианское представление о нервном процессе основано на тех же позициях. Животный и человеческий механизм, считал Декарт, приводятся в действие движением особого фильтра крови по нервам, имеющим трубчатое строение. Иллюстрировать эту концепцию помогают несколько выдержек из работы «Страсти души» (1645—1646) — одного из поздних сочинений Декарта, содержащего достаточно подробное изложение основ его идей.

«В нашем сердце, — писал Декарт, — постоянно присутствует теплота — вид пламени; ...это пламя и является материальным принципом движения наших членов...»

«Первым действием этой теплоты является разрежение крови, наполняющей полости сердца... Единственно это дает крови движение и вызывает непрерывное и оживленное ее течение по всем артериям и венам...»

«Но здесь особенно важно то, что все наиболее подвижные и тонкие частицы крови, разреженные в сердце, входят, без сомнения, в полости мозга...

В силу крайней узости проходов только самые подвижные и тонкие частицы крови проникают туда, в то время как остальная масса их расходится по другим частям тела. Эти-то тончайшие частицы образуют собой “животные духи”».

Здесь следует оговориться, что термин «животные духи» (*esprits animaux*) не был изобретен Декартом, он взял уже существовавшее понятие и вложил в него конкретный материалистический смысл.

То, что я именую здесь «духами», — разъяснял он, — суть не что иное, как тела, не имеющие никаких особенных свойств, кроме незначительных размеров и крайней быстроты движения; ...таким образом, они не задерживаются на одном месте и по мере того как некоторые из них входят в полости мозга, другие выходят через поры мозгового вещества... в нервы, а оттуда в мускулы.

Но движение «духов» по нервам не могло бы обеспечить работу машины человеческого тела, не будь оно направленным. Декарт объяснил и направленность, выведя своими логическими методами достоверную истину (он именно так называл то, что сейчас назвали бы рабочей гипотезой) о существовании миниатюрных нитей, проходящих внутри каналов, по которым движутся «духи»; механическое воздействие на такую нить, оказанное на одном конце нерва, передается по ней на другой его конец («...подобно тому, — писал Декарт, — как движение одного конца веревки заставляет двигаться другой конец»), вследствие этого движутся заслонки, открывающие или закрывающие путь для движения «духов».

Эта умозрительная концепция удовлетворительно объясняет всю «простую» нервную деятельность (во всяком случае, всю нервную деятельность животных; для человека Декарт делал исключение, считая, что у него распределением потоков «животных духов» отчасти ведает и душа, располагающаяся в удобном для этой функции месте — шишковидной железе). В самом деле, трубки, нити и заслонки позволяют связать сенсорику с управлением мышцами. Так, по словам Декарта, «все видимые вещи сообщаются с нами только путем местных движений: именно при посредстве прозрачных телец, находящихся между предметами и нами, маленьких нитей зрительных нервов в глубине наших глаз и, наконец, тех частей мозга, откуда идут эти нити». «Духи», идущие от мозга к мышце, по мысли Декарта, не только вздувают последнюю, но и «открывают все входы, по которым “духи” другого мускула могут перейти в этот», т. е. обеспечивают расслабление антагонистической мышцы.

Не вдаваясь в дальнейшие детали представлений Декарта, подведем главный итог. За исключением того, что касается души и ее седалища, это, несомненно, материалистические представления о механизме управления машиной человеческого тела. Такой подход к пониманию природы челове-

ка — великая историческая заслуга французского мыслителя. Но не менее очевидно, что это — абсолютно умозрительное представление, не обоснованное ничем, кроме рассуждений, которые самому Декарту казались достаточными для получения достоверной истины.

В целостной и, безусловно, остроумной теории, разработанной Декартом, центральное место занимает представление о специфическом материальном начале, способном стремительно и направленно двигаться по специфическим каналам; потоки этого начала управляются внешними сигналами через органы чувств и сами управляют деятельностью мышц. Декарт считал это представление истинным, но оно было рабочей гипотезой, которую следовало бы так или иначе проверить. Но никакой другой гипотезы у физиологии не было, и умозрительное представление Декарта было воспринято последующими поколениями естествоиспытателей как представление о чем-то реально существующем, как несомненное знание. Так возник миф о нервном процессе.

Если мы перенесемся из первой половины XVII столетия в первую половину нашего, XX в., мы найдем этот миф хорошо сохранившимся; изменения коснулись только суждений о физической природе того материального начала, которое несется по специфическим каналам, связывая сенсорику с моторикой. Вот короткий отрывок из книги В. М. Бехтерева «Общие основы рефлексологии человека», опубликованной в 1926 г.:

Когда мы смотрим на предмет... или когда достигают нашего кортиева органа воздушные звуковые волны и т. п., то это означает, что внешние энергии, действуя на окончания воспринимающих органов нашего тела, трансформируются в молекулярную энергию, представляющую форму нервного тока, который, направляясь по центростремительным проводникам к мозгу, сам по себе является особым видом энергии... В дальнейшем же, возвращаясь при посредстве центробежных волокон в виде нервного тока на периферию к мышцам и железам, та же энергия переходит в молекулярную энергию мышц, с одной стороны, и молекулярную же энергию желез — с другой.

В такой трактовке механизма нервной деятельности выражалась не личная точка зрения Бехтерева, а общепринятая концепция. В ней нет решительно ничего такого, чего нельзя было бы найти в теории Декарта: то же представление о «нервном токе», особом физическом начале; такое же описание канализированного движения этого начала от мозга к эффекторам. Изменения, которые эта концепция претерпела за три столетия, невелики и второстепенны. Во-первых, изменился взгляд на место возникновения «нервного тока», он поступает в мозг не из артериальной крови, как считал Декарт, а из органов чувств, где образуется благодаря действию внешних энергий (у Декарта он возникал благодаря действию сердечной теплоты). Во-вторых, изменил-

ся взгляд на физическую сущность «нервного тока» — это уже не фильтрат крови. «Ныне не может подлежать сомнению, что основой нервного процесса является электрический ток», — писал в своей книге Бехтерев, выражая общепринятое мнение, упоминая славные имена Гальвани, Вольта и Гельмгольца и справедливо отмечая, что «учение о нервном процессе развивалось медленно и постепенно».

Таким образом, нейрофизиология нашего, XX в. выражала идею нервного процесса в том самом виде, в каком ее сформулировал Декарт. Уточнения, касавшиеся физической природы процесса, не затрагивали существа идеи. Сошли со сцены физиологи того поколения, к которому относился Бехтерев; исследованием физической сущности «нервного процесса» занялись новые люди, преимущественно биофизики, возникла и продолжает разрабатываться *теория нервного импульса*...

И вот что любопытно. Декарт полностью отдавал себе отчет в том, что его представление о нервном процессе — априорно. Более того, он считал, что только так и следует работать, — полагаясь более всего на разум. Но за последующие триста лет об априорности забыли, суждения о нервном процессе стали казаться выведенными не из логических умозаключений, а из результатов экспериментальных исследований. Возникла трагическая иллюзия, наложившая свой отпечаток на всё развитие нейрофизиологии.

Конечно, Гальвани и Вольта, Гельмгольц и Нернст, как и многие другие, кто внес свой вклад в развитие «учения о нервном процессе», были экспериментаторами, и знания об электрических явлениях в животном организме были знаниями, извлеченными из экспериментов, но сами эксперименты ставились и интерпретировались таким образом, что они обслуживали априорное представление.

Рассмотрим характерный пример — знаменитые эксперименты Гельмгольца. Как известно, благодаря изобретательному приему Гельмгольцу удалось в 1850—1852 гг. измерить время, в течение которого возбуждение пробегает расстояние между двумя точками нерва. Задачу и результаты этих экспериментов Гельмгольц и его современники понимали совершенно определенно: нерв рассматривался как удобный для экспериментирования участок картезианского канала; не было ни малейшего сомнения в том, что знания о скорости распространения возбуждения, полученные на этом участке, можно экстраполировать на весь канал, ибо это знание о скорости того самого нервного процесса. Эту интерпретацию экспериментов Гельмгольца унаследовала наука XX в. В своих примечаниях к русскому переводу этих работ известный биофизик П. П. Лазарев уже в 1923 г. ставил Гельмгольцу в заслугу то, что он определил «скорость нервного процесса», которую такие гиганты, как Ньютон, Ломоносов и учитель Гельмгольца Иоганнес Мюллер, считали неизмеримо большой.

В действительности Гельмгольц измерил характеристику, имеющую достаточно отдаленное отношение к механизмам нервной деятельности. Нерв — это пучок клеточных отростков, каждый из которых связывает отдаленные участки одного нейрона. Эксперименты Гельмгольца дали результат, позволяющий судить о скорости процесса, посредством которого в пределах одного нейрона обеспечивается соответствие между клеточной рецепцией и клеточной секрецией, т.е. это характеристика внутринейронального механизма. Нервная деятельность — это совокупный результат межнейрональных взаимодействий. Ни классические эксперименты Гельмгольца, ни современные исследования, посвященные механизмам нервного импульса, не дают никакой информации о том, как организованы и как функционируют нейронные системы — никакой, проще говоря, информации о механизмах нервной деятельности.

Но этого никто не знал. Казалось, что знания о «нервном процессе» и есть знания о том, как функционирует мозг. Положительные знания, добытые экспериментальной физиологией, обладали мнимой ценностью, потому что они добывались и толковались в условиях доминирования умозрительной гипотезы, подминавшей факты под себя. Казалось, что наука оперирует фактами, в действительности она манипулировала интерпретациями.

Теоретическое наследие Декарта претерпело разительную метаморфозу. В течение двух столетий оно оказывало мощное стимулирующее влияние на развитие физиологии, помогало упрочению материалистического взгляда на природу человека. Но по мере развития биологических знаний всё явственней становились противоречия между ними и умозрительной теорией нервного процесса. Конфликт обнажился в связи с появлением клеточной теории. Это важнейшее обобщение было легко и быстро воспринято всеми науками медико-биологического цикла, кроме науки о нервной системе: картезианское представление о нервном процессе не могло примириться с представлением о дискретном, клеточном строении нервной ткани. То, что было ускорителем науки, стало ее тормозом: на утверждение нейронной теории потребовались долгие десятилетия.

Но и утвердившись, нейронная теория продолжала платить дань старому мифу. Признание клеточного строения нервной системы сопровождалось допущениями, которые сводили на нет все неудобства, созданные нейронами для нервного процесса.

Напомним еще раз, что практически вся нейрофизиология почти до середины нашего столетия была занята изобретением механизма, позволяющего увидеть в цепочке нейронов привычный картезианский канал, приспособленный для проведения специфического физического процесса. Центральную и периферическую нервную систему по-прежнему понимали как совокупность «проводящих путей», объясняя электрическими механизмами синаптической передачи непрерывное движение нервного тока.

Если биоэлектрический постулат сохранял идею единого нервного процесса, то постулат о гистогенетическом единстве нейронов был способом спасения идеи единства материального субстрата нервной деятельности. Биологическая реальность не давала серьезных поводов утверждать, что все нейроны развиваются из общей эмбриональной закладки; напротив, разнообразие закладок было достаточно очевидным. Если тем не менее во всех руководствах утверждалось противоположное, то только потому, что невозможно было представить, как построить «проводящий путь» (канал) для нервного тока из неодинаковых по происхождению, т. е. просто неодинаковых, клеток.

Данью мифу был еще один постулат классической нейронной теории — представление о функциональной поляризации нейрона, согласно которому у каждого нейрона четко различимы два конца — входной и выходной. Состыковав такие поляризованные нейроны в цепочку, можно в самом деле построить каналы, обеспечивающие направленное движение нервного тока.

Реальные нервные системы

У сегодняшней нейробиологии нет законченной теории нервной системы, которая, подобно теории Декарта, давала бы стройное, логичное и непротиворечивое представление о том, как функционирует мозг человека и животных. Но имеются весьма обширные фактические данные, достаточные для некоторых эмпирических обобщений. Такие обобщения хороши уже тем, что показывают, насколько далека нейробиологическая реальность от той нейромифологии, о которой шла речь в предыдущем разделе.

Рассмотренные ниже наиболее общие черты организации нервной системы, те, которые присущи любому организму от гидры до человека, в совокупности составляют специфику нервной системы, отличая ее от других систем животного организма.

1. Нейроны, из которых построены реальные нервные системы, — это железистые клетки, специализированные для синтеза и секреции физиологически активных веществ. Среди этих веществ принято различать *медиаторы* (их называют также *нейротрансммитерами*, *синаптическими передатчиками*) и *нейрогормоны*. Медиатором вещество называют в том случае, когда оно действует контактно, т. е. выделяется нейроном в межклеточную щель и действует на клетку, лежащую по другую сторону щели, а нейрогормоны действуют дистантно, т. е. выделяются в кровь и ее потоком доносятся до отдаленных клеточных мишеней. Очевидно, что различие между медиатором и нейрогормоном достаточно условно, нередко в той и другой роли выступает одно и то же вещество и даже продукт секреции одного и того же нейрона.

Контакты, в которых взаимодействие между двумя клетками осуществляется при посредстве продукта нейронной секреции — медиатора, обычно называют *химическими синапсами*. Известно, что кроме химических синапсов в нервной системе существуют и так называемые *электрические синапсы* — контакты, в которых взаимодействие между клетками идет при посредстве электрического тока. Не следует ли из этого, что нейронные системы построены не только из секреторных клеток? По-видимому, нет. В хорошо исследованных случаях, как правило, оказывалось, что нейроны, вступающие в электрическую связь, — это все-таки железистые клетки, но секреция происходит у них зачастую не там, где находятся электрические синапсы.

Так, нейроны, управляющие электрическими органами электрических рыб, должны секретировать ацетилхолин очень синхронно, поэтому их дендриты связаны электрическими синапсами; секрецию при этом ведут аксонные окончания, иннервирующие электроплаксы (электрические пластинки). Очень часто электрически связанными бывают изохимичные (т. е. имеющие общий секреторный химизм) нейроны: этим достигается одновременный выброс секрета, запасенного всеми связанными клетками, т. е., иначе говоря, достигается высокая концентрация нейрогормона в крови или медиаторов в нейропиле.

Другие примеры показывают, что железистая природа нейронов, связанных электрическими синапсами, — это, скорее всего, общее правило. Так, уже упомянутые электромоторные нейроны, управляющие электрическими органами рыб, сами управляются некоторыми вышестоящими нейронами, и управление осуществляется химическим, медиаторным способом, но эти вышестоящие секреторные нейроны иногда бывают связаны между собой электрическими синапсами.

Конечно, с полной уверенностью нельзя сказать, что нигде и никогда не встретятся нейроны, лишенные способности к секреции. Но если такие нейроны и существуют, то они, судя по всему, являются исключением из общего правила. А оно состоит в том, что нейронные системы, осуществляющие ту или иную функцию управления и координации, построены из секреторных клеток.

2. Реальная нервная система всегда представлена некоторым разнообразием типов нейронной секреции. Это свойство нервных систем удобно называть *гетерогенностью* (разнородностью) их клеточного состава. Ни у каких организмов, обладающих нервной системой, даже у наиболее примитивных, не удалось найти гомогенной (однородной) нейронной популяции: неизменно оказывалось, что нервные клетки, составляющие систему, специализированы для выработки и секреции разных физиологически активных веществ.

Современная нейробиология располагает достаточно богатым арсеналом средств определять принадлежность нейрона к тому или иному хими-

ческому типу. Это и *микрхимический анализ* индивидуальных нейронов, и *гистохимическое исследование срезов нервной ткани*, и *иммунологические приемы* распознавания клеток, обладающих определенными синтетическими способностями, и т. д.

Важно, что к заключению о гетерогенности нейронных систем приходят исследователи, пользующиеся любым из этих методов современной нейробиологии. Говорить об однородности материального субстрата нервной деятельности можно было до тех пор, пока срезы нервной ткани импрегнировали серебром или красили метиленовым синим (или пока об одинаковости нейронов судили по одинаковости биоэлектрических явлений, разыгрывающихся на поверхности клеточной мембраны). Как только методы исследования стали адекватными вопросу, стало очевидным, что субстрат нервной деятельности разнороден. Реальные нервные системы обладают, следовательно, таким свойством, которого всегда были лишены все математические и аналоговые модели мозга.

3. Типы нейронной секреции дискретны, и число этих типов конечно. Во всяком случае, такое впечатление можно вынести из доступных на сегодня знаний о клеточном составе нейронных популяций. Следует, однако, признать, что ни для одной реальной нервной системы эти знания не являются исчерпывающими или хотя бы удовлетворительными. Полная картина разнообразия нейронов всё еще неизвестна, в нейробиологии не прекращаются открытия новых типов нейронной секреции, так что вывод, о котором идет речь, основан на знании части картины. Он подкрепляется также общебиологическими знаниями о том, что организму животного присуще некоторое конечное разнообразие дефинитивных клеточных типов. Так, в крови млекопитающего нам известны клетки нескольких типов и неизвестны промежуточные формы между, скажем, эритроцитом и лимфоцитом. Судя по всему, такой же клеточной дискретностью обладают нейронные системы.

4. Нейроны одинаковых типов входят в составы разных нейронных систем организма. Из доступных данных создается впечатление, что клеточная гетерогенность присуща не только нервной системе в целом, но и любой ее части, выполняющей различимую самостоятельную функцию, при этом разные части нервной системы строятся из одного и того же набора нейронов. Так, если познакомиться с нейронным составом сетчатки — нейронной системы, осуществляющей обработку зрительной информации, можно обнаружить большое разнообразие нейронов. В сетчатке известны несколько типов нейронов, синтезирующих физиологически активные пептиды (*пептидергические нейроны*), клетки, синтезирующие биогенные амины (*аминергические нейроны*, например *дофаминергические* и *серотонинергические*), *холинергические* клетки,

которые секретируют ацетилхолин, и т. д. Клетки разных химических типов зачастую относятся в сетчатке к одной и той же морфологической категории нейронов, например к категории так называемых амакриновых нейронов. Но было бы ошибочным думать, что это разнообразие определяется функцией, которую выполняет сетчатка. Сходный набор нейронов имеется в энтеральной нервной системе, функция которой — управление органами желудочно-кишечного тракта, или в нейронных системах головного мозга, управляющих локомоцией. По-видимому, какое-то существенное значение имеет само разнообразие, а не то, какими химическими средствами оно достигнуто.

5. Нейроны одинаковых типов входят в составы нервных систем организмов, относящихся к разным зоологическим группам. Еще в 30-х гг., когда о химическом разнообразии нейронов почти ничего не знали, некоторые прозорливые исследователи высказывали убеждение в том, что медиаторные механизмы едины у всех организмов, обладающих нервной системой. В этом плане особенно велика заслуга советского физиолога Х. С. Коштоянца (1900—1961). Он и его сотрудники обнаружили у представителей разных типов беспозвоночных животных оба медиаторных механизма, известных в то время у позвоночных, — холинергический (секреция нервными окончаниями ацетилхолина) и адренергический (секреция катехоламина). Опыт, накопленный сравнительной физиологией и сравнительной фармакологией в последующие десятилетия, а также опыт современной нейробиологии свидетельствуют о том, что вывод, сделанный Коштоянцем из этих ранних исследований, был правильным.

Неоднократно случалось так, что какой-то нейрохимический механизм, обнаруженный у представителей некоторой зоологической группы, поначалу считали присущим только этой группе; позже, однако, неизменно оказывалось, что это не так и что тот же механизм представлен в нервных системах других животных. Так, медиаторная функция серотонина была впервые показана на моллюсках, где этот биогенный амин служит посредником ускоряющих влияний нервной системы на сердце. Некоторые авторы поспешили назвать серотонин медиатором моллюсков. Прошло немного лет, и оказалось, что нейроны, специализированные для синтеза и секреции серотонина, принимают важнейшее участие в деятельности головного мозга позвоночных животных, включая человека, участвуют в механизмах контроля за деятельностью спинного мозга, входят в состав периферической нервной системы позвоночных (особенно много нейронов этого типа в висцеральных органах примитивных позвоночных), неизменно составляют часть набора нервных клеток (нейронной популяции) у планарий, пиявок, насекомых и представителей других зоологических групп, изученных в этом отношении.

Вслед за этой историей с медиатором моллюсков произошла еще одна, похожая на серотониновую, как близнец. У моллюсков обнаружили и изучили еще один тип нейронов, стимулирующих сердце; физиологически активный продукт секреции этих нейронов удалось в 1977 г. химически идентифицировать. Им оказался небольшой, построенный всего из 4 аминокислот, пептид — **ФМРФ-амид** (фенилаланил-метионил-аргинил-фенилаланин-амид). И опять поспешили назвать **ФМРФ-амид** нейропептидом моллюсков. Но в 1982 г. обнаружилось, что антитела к **ФМРФ-амиду** избирательно связываются с какими-то клетками нервной системы гидры и мозга млекопитающих, и этот факт, скорее всего, указывает на то, что у кишечнорастворимых и у млекопитающих имеются специфические нейроны, вырабатывающие **ФМРФ-амид**; и если это так, то такие нейроны, скорее всего, имеются и у представителей других зоологических групп.

Все те вещества, которые прежде назывались нейропептидами позвоночных, постепенно обнаруживаются в нервных системах других животных. То же самое можно сказать о непептидных, низкомолекулярных продуктах нейронной секреции: наборы этих продуктов проявляют несомненное сходство у всех животных, хорошо изученных в нейробиологическом отношении, будь это улитка или крыса, рак или пиявка.

6. Типы секреторного химизма специфических нейронов представлены и у не нервных клеток. Многим исследователям нервной системы казалось, что ей должна быть присуща некая биохимическая уникальность, т. е. что химические механизмы нервной деятельности выработались в процессе эволюции специально для этой цели и не представлены в других клеточных системах. Но тех, кто находил уникальные на первый взгляд механизмы, в конечном счете всегда ждало разочарование. Возможно, что уникальности просто нет, а если она и существует, то на каком-то другом уровне, а не на уровне продуктов нейронной секреции: те же самые продукты рано или поздно обнаруживаются у железистых клеток, не принадлежащих к нервной системе.

7. На выходах нервной системы продукты нейронной секреции управляют эффекторными клетками. Исполнительные органы, или эффекторы, животных построены из однородных или разнородных наборов клеток, специализированных для выполнения определенной функции. Сюда относятся, например, сократительные клеточные элементы, обеспечивающие движение организма или отдельных его частей: волокна, из которых построены наши скелетные мышцы; гладкомышечные клетки, входящие в состав желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов, и т. д. Хорошо известны и другие формы эффекторных клеток: клетки различных железистых и ресничных эпителиев, хроматофоры, электроплаксы электрических органов

и т.д. Чаще всего эффекторные клетки бывают иннервированными, в этих случаях их деятельность контролируется медиаторными веществами, которые выделяются иннервационным аппаратом. Для многих мышц позвоночных и беспозвоночных известно, посредством каких медиаторов вызывается их сокращение. В некоторых случаях, когда мышца обеспечена не только возбуждающей, но и тормозящей иннервацией, выяснена и химическая природа медиаторов, вызывающих расслабление. Так, на одной из мышц мидии (морской двустворчатый моллюск) показано, что сокращение здесь происходит вследствие нейронной секреции ацетилхолина, а расслабление — вследствие секреции серотонина. Локомоторные мышцы насекомых чаще всего сокращаются благодаря секреции глутаминовой кислоты, источником которой являются возбуждающие моторные нейроны; медиатором тормозящих моторных нейронов в этом случае служит гамма-аминомасляная кислота. Известно немало других медиаторных веществ, привлекаемых к управлению мышцами. Те же самые медиаторы могут управлять другими эффекторными клетками. Например, серотонин бывает посредником влияний иннервационного аппарата на биения ресничек, на секрецию слизи.

До сих пор шла речь об участии продуктов нейронной секреции в управлении деятельностью таких эффекторных клеток, которые получают прямую иннервацию. Иногда иннервированной бывает только часть эффекторных клеток органа, но иннервированные клетки связываются с неиннервированными таким образом, что и последние попадают под нервный контроль. При полном отсутствии прямой иннервации эффекторного органа он может контролироваться теми продуктами нейронной секреции, которые попадают в кровь и функционируют в роли нейрогормонов. Так или иначе, нервная система выполняет свою интегративную функцию в организме и осуществляет контроль над его эффекторными системами при посредстве физиологически активных продуктов секреции специфических выходных нейронов.

8. В пределах нервной системы продукты нейронной секреции управляют секреторной деятельностью нейронов. Иными словами, внутри мозга происходит, в цитофизиологическом смысле, то же самое, что и на выходах: нейрон, будучи железистой клеткой, выделяет секрет, под влиянием которого другие нейроны начинают секретировать сильнее или слабее.

Взаимодействие между нейронами посредством продуктов управляемого секреторного процесса представляет именно ту форму межклеточных отношений, которая лежит в основе нервной деятельности. Это не исключает возможности иных межклеточных отношений в нервной системе, например электрического взаимодействия или взаимодействия посредством метаболитов, не относящихся к продуктам управляемой секреции.

Впервые в истории науки к выводу о взаимодействии нейронов мозга посредством продуктов секреции пришел профессор Казанского университета А. Ф. Самойлов (1867—1930), который в 1924 г. писал:

Везде, где нет слияния между пограничными клетками и где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую, будь то синапс Шеррингтона в центральной нервной системе, будь то граница между эфферентными нервными волокнами и эфферентными органами, мы поймем особенности передачи возбуждения, и потерю во времени, и односторонность передачи, и суммирование, и др., если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество.

Это предвидение, которое Самойлов обосновывал результатами своих экспериментальных электрофизиологических исследований, оказалось правильным, и мы вправе, хотя бы с опозданием, отнести Самойлова к числу великих физиологов, имена которых составляют гордость отечественной и мировой науки.

Правда, в приведенной цитате речь шла только о «передаче возбуждения». Еще речи не было о том, что клетка, отвечая на «раздражающее вещество», может реагировать торможением, угнетением своей специфической деятельности. Но уже вскоре Самойлов получил экспериментальные доказательства, подтверждающие тот факт, что тормозные явления в мозге обязаны посредничеству продуктов нейронной секреции. В этом вопросе он был пионером и пришел к правильному пониманию раньше, чем другие.

О механизме управления нейронной секрецией современной науке уже известно многое. Интенсивность секреции определяется непосредственно уровнем потенциала на секреторной мембране. Управление секрецией в конечном счете сводится к управлению этим потенциалом, а он сдвигается под влиянием сдвига потенциала хемочувствительной мембраны, расположенной, как и секреторная, на поверхности нейрона. Коротко об этом можно сказать так: клеточной секрецией управляет клеточная рецепция. Нередко хемочувствительная мембрана бывает расположена вблизи секреторной: такая ситуация представлена, например, в небольших коротко-отростчатых нейронах, в случаях дендритной секреции, при регуляции аксонной секреции пресинаптическими окончаниями. Во всех этих случаях рецепция сопряжена с секрецией напрямую, сдвиг потенциала рецепторной, хемочувствительной мембраны при действии на нее медиатора непосредственно отражается на потенциале секреторной мембраны, и управление секреторным процессом со стороны клеточных рецепторов оказывается очень точным, градуальным. Значительно большие трудности для сопряжения рецепции с секрецией воз-

никают в нейронах, имеющих большую протяженность, где хемочувствительная и секреторная мембраны оказываются на разных концах клетки. Эти трудности преодолеваются с помощью особого механизма — возбуждения, распространяющегося от одного участка клетки к другому с некоторой измеримой скоростью. Именно эту скорость измерил в свое время Гельмгольц, увидевший в изучаемом явлении совсем иной физиологический смысл. При таком способе сопряжения рецепции с секрецией в той или иной степени теряется высокая точность управления секрецией. Это происходит потому, что распространяющееся возбуждение (нервные импульсы), которое сообщает секреторному участку нейрона о состоянии рецепторного участка, генерируется согласно правилу «всё — или ничего».

В этом пункте снова возник повод напомнить о том, что роль механизма, называемого нервным импульсом, в течение долгого времени переоценивали, придавая этому, в сущности, вспомогательному механизму первостепенное значение. Для лучшего понимания ситуации, которая на протяжении долгого времени складывалась в науке о нервной системе, может быть полезной следующая аналогия. Представим экспертный совет, собравшийся, чтобы обсудить какой-то вопрос и принять решение. Некоторые члены совета глуховаты и пользуются слуховыми аппаратами. Было бы наивным придавать этим аппаратам чрезмерное значение и думать, что они существенно влияют на механизм принятия решения. Существенно повлиять может только поломка слухового аппарата. Для нейронных систем, элементы которых взаимодействуют посредством продуктов секреции, нервный импульс — тот же слуховой аппарат: в нем нет нужды, пока расстояния невелики и секреторная мембрана хорошо «слышит» то, что делается на рецепторной. Не будь больших расстояний, вся нервная деятельность могла бы осуществляться без нервных импульсов.

9. На входах нервной системы действуют медиаторные механизмы, подобные тем, которые осуществляют межнейронные взаимодействия и влияние нейронов на эффекторные клетки. Физиологией органов чувств накоплены знания о механизмах влияния сенсорных клеток на афферентные нейроны. Это всё тот же механизм сопряжения рецепции с секрецией.

Свет, попадая на фоточувствительную молекулу рецепторной клетки глаза, в конечном счете оказывает влияние на интенсивность секреции медиатора этой клеткой; для достижения этой конечной цели в клетке имеется ряд механизмов, обеспечивающих соответствие между рецепцией света и секрецией медиатора. Механическое усилие, оказываемое на ресничку сенсорной клетки органа боковой линии, вызывает большее или меньшее отклонение реснички в ту или иную сторону и, соответственно, большее или меньшее усиление или торможение секреции медиатора. Действие тех или

иных внешних факторов на свободные окончания тех или иных афферентных нейронов тоже эффективно постольку, поскольку оно сказывается на секреторном процессе. И так далее.

Знак влияния внешнего фактора на секрецию, по-видимому, может быть каким угодно. Известны животные, у которых при попадании света на фоторецепторную клетку глаза секреция медиатора этой клеткой усиливается; известны другие, у которых в аналогичной ситуации секреция уменьшается. Эти различия нейтральны по отношению к физиологии зрения, каждый из этих вариантов обеспечивает адекватное введение зрительной информации в систему, служащую для ее обработки. Но как не похожа эта реальность на представление, согласно которому энергия внешнего раздражения трансформируется в органах чувств в «энергию нервного тока»!

10. Продукты нейронной секреции не специализированы для оказания специфических влияний на управляемые клетки. Выше уже приводились примеры того, что одно и то же медиаторное вещество может оказывать возбуждающее воздействие на одни клетки и тормозящее на другие. Говорилось, в частности, о сердечной мышце моллюска, на которую серотонин оказывает стимулирующее влияние, и о другой мышце, которая под воздействием серотонина расслабляется. Изучая, как действует серотонин на мембрану нервных клеток моллюска (например, виноградной улитки, которая удобна для таких экспериментов, так как у нее крупные индивидуально различимые нейроны), нейрофизиологи обнаружили, что разные нейроны отвечают на этот медиатор по-разному: одни деполяризуются и возбуждаются, другие гиперполяризуются и тормозятся, третьи проявляют периодические осцилляции (колебания мембранного потенциала). Более того, оказалось, что возбуждающие эффекты серотонина на разные нейроны могут иметь разную ионную природу, и то же касается тормозящих эффектов.

Создается впечатление, что это общее правило: медиаторы амбивалентны, каждое медиаторное вещество способно обеспечить эффекты, различающиеся как по знаку, так и по ионным механизмам. Во всяком случае, несомненные свидетельства амбивалентности имеются для тех медиаторов, которые изучаются довольно давно и о которых накоплено относительно много сравнительных данных.

Выводу об амбивалентности медиаторов противоречит мнение, согласно которому медиаторы следует делить на возбуждающие и тормозящие. Сторонники этого мнения о большинстве медиаторных веществ предпочитают не говорить, так как доступные факты трудно уложить в эту схему, но называют два возбуждающих (глутамат и аспартат) и два тормозящих (гамма-аминомасляная кислота и глицин) медиатора. В действительности, однако, названные аминокислотные медиаторы тоже амбивалентны: известны и хорошо

изучены клеточные мишени, возбуждаемые медиатором, который называют тормозящим, и наоборот.

И всё же заключение об амбивалентности медиаторов нуждается в оговорках. Когда говорят об отсутствии специфичности в действии медиаторного вещества, имеют в виду те эффекты, которые называют постсинаптическим возбуждением и торможением, т.е. эффекты, регистрируемые электрофизиологической аппаратурой. Думать, что этим ограничиваются все эффекты медиатора, было бы наивным. Не исключено, что в каких-то других своих эффектах (о существовании которых нейробиология скорее догадывается, чем знает) медиаторные вещества проявляют специфичность.

11. Спектры постсинаптических эффектов разных медиаторов сходны между собой. В рассказе об амбивалентности серотонина отмечалось, что его возбуждающие и тормозящие эффекты могут иметь разные ионные механизмы. Например, ведущая к возбуждению постсинаптической клетки деполяризация может быть достигнута как увеличением натриевой, так и уменьшением калиевой проводимости; противоположное изменение каждой из этих проводимостей может дать противоположный, тормозящий эффект. Короче, разнообразие эффектов серотонина на мембранный потенциал обеспечивается тем, что этот медиатор умеет открывать или закрывать некоторые ионные каналы. Но таким же набором ионных эффектов может обладать совсем другое медиаторное вещество, например ацетилхолин. Чем больше детализируются знания о медиаторах и их эффектах, чем на большем разнообразии клеток исследуются эти эффекты, тем больше обнаруживается сходства в способах действия разных медиаторов. Каждый медиатор способен создавать разнообразные эффекты, но сами разнообразия сходны и в результате получается, что медиаторы как бы дублируют друг друга.

Перспективы теоретической нейробиологии

Такова нейробиологическая реальность, и она не может не возбуждать вопросов.

Предложенное выше видение реальности само по себе уже является попыткой ответа на вопрос — тот вопрос, на который следует отвечать в первую очередь: что собой представляет субстрат нервной деятельности? Эмпирические обобщения, рассмотренные в предыдущем разделе, дают первичное описание картины этого субстрата. Если эта картина рассмотрена правильно и соответствует реальности на самом деле, а не только в нашем воображении, она может стать основой для обобщений более высокого, теоретического уровня.

Знания о гетерогенности нейронных систем должны быть концептуализированы.

Будущая нейробиологическая теория должна, по-видимому, ответить на вопрос о том, как функционируют гетерогенные нейронные системы. Тот факт, что организация нейронов в систему неизменно сочетается с разнообразием продуктов секреции, обладающих сходными свойствами, оказывается наиболее трудным для понимания. Американский нейробиолог Э. Кэндел, автор переведенной на русский язык монографии «Клеточные основы поведения» (1980), писал, что нервную систему в принципе можно было бы построить, используя только один медиатор, варьируя типы, комбинации и расположение рецепторов в постсинаптических клетках и последовательность их активации. Если эти доводы, убедительные для нейробиолога, неприемлемы для реальных нервных систем, значит, нейробиолог не понимает чего-то важного в своем деле.

Концептуализация должна коснуться и сравнительно-нейробиологических знаний о том, что химическая гетерогенность нейронов столь консервативна. На основании знаний о длительном эволюционном пути хордовых представляется неправдоподобной мысль о том, что в примитивной нервной системе какой-нибудь червеподобной пескоройки (личинки миноги) или в единственном нервном узелке асцидии наблюдается, в общем, тот же самый набор нейронов, из которого построены нейронные системы нашего мозга. Факты, однако, показывают, что у самых разных организмов, обладающих нервной системой, имеются одни и те же типы секреторного химизма нейронов, одни и те же способы действия медиаторных веществ. Теория должна ответить на вопрос о происхождении разнообразия нейронов и о том, по каким правилам складываются гетерогенные нейронные популяции.

Короче, нейробиологическая теория, т. е. биологическая теория нервной системы, будет, по-видимому, формироваться как теория гетерогенных клеточных систем.

Хотя современная наука еще не располагает разработанной теорией гетерогенных нейронных систем, было бы неправильным считать, что в этом направлении совсем ничего не сделано. Разными авторами высказывались и продолжают высказываться разные по своему масштабу и значению соображения, некоторые из них могут оказаться элементами будущей теории. В качестве примера можно привести уже приведенную выше мысль Х. С. Коштойнца о существенном единстве химических механизмов нервной деятельности у всех организмов, обладающих нервной системой. Эту мысль, впервые высказанную еще в 30-х гг., Коштойнец теоретически оформил в 50-е гг., выдвинув положение о том, что нервная система унаследовала системы химической регуляции, которые существовали до ее возникновения.

Он писал в одной из своих последних работ о том, что ацетилхолиновая система уже в донервный этап имела отношение к таким физиологическим процессам, как регуляция активного транспорта ионов, электрическая возбудимость и ритмическая или периодическая электрическая активность, и, наконец, к таким процессам, как возникновение и распространение возбуждения и разные формы автоматических движений. С появлением в филогенезе животных нервной системы ацетилхолин и холинэстераза как агенты химической регуляции более древних форм включаются в сложную цепь биохимических процессов нервной системы, играя в этой цепи важную функциональную роль.

В научном коллективе, которым руководил Коштыянц, к началу 60-х гг. сложилась концепция смены функций медиаторов. Особенно большой вклад в ее разработку внес видный советский эмбриофизиолог Г. А. Бузников, чьи исследования, посвященные донервным функциям медиаторных веществ, привели к созданию новой области экспериментальной эмбриологии. Согласно этой концепции, детально обоснованной в монографии Г. А. Бузникова «Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития» (1967), ацетилхолин, серотонин и другие известные из нейрофизиологии медиаторные вещества, регулирующие процессы клеточного метаболизма и митоза в раннем онтогенезе, позже выступают в роли локальных гормонов и лишь вслед за тем становятся синаптическими передатчиками. Сходным образом функции медиаторных веществ могли меняться в филогенезе.

Эти идеи указывают путь к ответу на вопрос о том, как возникло разнообразие нейронов. Оно могло возникнуть на основе предсуществовавшего разнообразия веществ-регуляторов, точнее, тех из них, которые на донервном этапе истории выделялись из железистых клеток с помощью секреторного механизма, управляемого мембранным потенциалом.

Имеются и другие теоретические разработки, облегчающие понимание того, как произошло присущее нервным системам разнообразие нервных клеток. Автором этого очерка было обнаружено и описано явление медиаторного изохимизма гомологичных нейронов. Существо явления состоит в следующем. Пользуясь приемами, разработанными классической сравнительной анатомией, можно установить гомологию отдельных клеточных групп, иногда даже гомологию индивидуальных уникальных нейронов, относящихся к разным, порой весьма далеким друг от друга нервным системам. При этом оказывается, что гомологичные нейроны обладают одинаковым секреторным химизмом. Это впервые было показано на материале гигантских нейронов моллюсков, а позже было подтверждено другими авторами на разных объектах.

Факты, свидетельствующие об изохимизме гомологичных нейронов, позволяют думать, что любые нейроны, имеющие сходный химизм, могут быть

гомологичными, т.е. иметь общее филогистогенетическое происхождение. Это означало бы, что нейроны разных типов химизма имеют разную родословную — происходят от разных донервных предковых клеток. Возвращаясь к идее о предсуществовавшем разнообразии, можно внести в нее существенное уточнение: возникновению нервной системы могло предшествовать разнообразие железистых клеток, специализированных для секреции веществ-регуляторов.

Важным аргументом в пользу этой гипотезы *полигении* (множественного происхождения) нейронов служат полученные недавно данные, свидетельствующие о наличии эпителиальных клеток, изохимичных специфическим нейронам, у древних, примитивных животных. Особенно интересно, что такие клетки обнаруживаются в составе эпителия ресничных желобков и бороздок — ведь нервная трубка позвоночных, дающая начало головному и спинному мозгу, развивается на месте ресничного желоба как его производное. Не ресничные ли желоба древних многоклеточных животных были тем местом, где создавалось разнообразие нейронов?

Наши недавние исследования в этом направлении проводились на организмах, близких к предкам позвоночных, — оболочниках (асцидии и их личинки), бесчерепных (ланцетник). Эти животные сохранили присущий предкам хордовых способ питания, они фильтраторы; отцеженные из морской воды частицы транспортируются к отверстию пищевода по эпителиальному желобу — эндостилу, в котором имеются клетки, выделяющие слизь, и клетки, которые гонят слизь и прилипшие к ней частицы к пищеводу. Исследование показало, что по всей длине эндостилия в его составе имеются эпителиальные клетки, специализированные для секреции серотонина (и, по-видимому, физиологически активного пептида — кальцитонина). Выше уже говорилось о том, что во многих многоклеточных системах серотонин стимулирует и биения ресничек, и секрецию слизи. Функцию серотониновых клеток эндостилия легко себе представить: продукт их секреции, оказывая синергичное (согласованное) воздействие на ресничные и железистые эффекторные клетки желоба, может служить активатором всей системы. Какую-то иную регуляторную функцию могут иметь клетки, специализированные для секреции катехоламина, которые тоже найдены нами в составе эндостилия. В этом простейшем эпителиальном органе обнаруживается около десятка типов клеток, и некоторые из них (а именно клетки, продуцирующие серотонин и катехоламин) наглядно демонстрируют, какими могли бы быть анцестральные клетки соответствующих типов нейронов.

Очевидно, что вопрос о происхождении гетерогенности, присущей нейронным системам, относится к тем, которые не только поставлены, но и разрабатываются. Важно, что работа в этом направлении уже ведется, а насколько плодотворны предлагаемые подходы, покажет будущее.

Сказанное, хотя и в меньшей степени, относится к вопросу о том, как реализуется клеточная гетерогенность, какое место она занимает в механизмах функционирования нейронных систем. Здесь полезным может оказаться подход, подобный тому, который только что был применен при обсуждении вопроса о функции серотониновых секреторных клеток в эндостиле: серотонин может быть фактором, интегрирующим синергичное участие разных клеток системы в целостной реакции.

Сходным образом в гетерогенной нейронной системе специфический секрет может быть фактором, обеспечивающим согласованное участие клеточных мишеней в построении специфической синергии.

Удобным материалом для иллюстрации могут служить некоторые результаты изучения клеточных механизмов поведения. Такие исследования чаще всего проводят на относительно просто устроенных нервных системах беспозвоночных, среди которых особенно популярны заднежаберные и легочные моллюски, имеющие крупные нейроны.

Пионером нейрофизиологического изучения отдельных, идентифицируемых нейронов моллюсков была работавшая во Франции Анжела Арванитакис, которая ввела в лабораторную практику два замечательных объекта: изолированный абдоминальный ганглий морского моллюска аплизии и изолированное кольцо ганглиев наземной (виноградной) улитки. В конце 50-х гг. оба препарата уже использовались несколькими коллективами исследователей. В 1962 г. советскими нейробиологами был найден объект, обладающий еще более крупными нервными клетками, — морской голожаберный моллюск тритония. Советские ученые начали микроэлектродные исследования на нейронах тритонии; в 1965 г. их продолжили в Англии и США; в 1967 г. американский физик Деннис Уиллоуз опубликовал интересную работу, в которой впервые успешно попытался проанализировать клеточные механизмы поведения.

В отличие от своих предшественников, Уиллоуз имел дело не с клетками нервного узла, вырезанного из моллюска, а с клетками целого, свободно движущегося животного. Понятно, что ввести микроэлектроды в определенные, идентифицированные под контролем микроскопа нейроны целого животного и регистрировать активность этих нейронов в условиях, когда моллюск проявляет различные поведенческие акты, было необычайно трудным делом, но Уиллоуз с помощью остроумных методических решений успешно преодолел эти трудности. Им были получены впечатляющие результаты о нейронных коррелятах поведения, был дан образец, которому старались следовать все, кто решался ставить аналогичные эксперименты на тритонии или на других моллюсках.

Рассмотрим в качестве примера специфическую поведенческую реакцию моллюска — так называемую реакцию пробуждения. Виноградную улитку

(речь пойдет именно о ней, потому что здесь больше собственного опыта, но рассматриваемая реакция представлена и у других форм), находящуюся в состоянии спячки или укрывшуюся в раковине вследствие защитного рефлекса, можно побудить к деятельности подходящим раздражением, например почесыванием поверхности мантии через окошечко, проделанное в раковине. При достаточной длительности и интенсивности такого раздражения возникает поведенческая реакция. В ней различаются отдельные компоненты: расслабляются ретракторные мышцы, которые до того втягивали ногу и щупальца; включается генератор локомоции; по подошве начинают пробегать мышечные волны; начинает работать генератор ритмических движений рта и глотки, обеспечивающих соскребывание пищи и поступление ее в пищевод; учащаются сердцебиения и т.д. Существенно вот что: все названные компоненты поведенческого ответа обязаны посредничеству одного и того же медиаторного вещества — серотонина. Серотонин, секретируемый специфическими нейронами, управляет своими мишенями как контактно, так и дистантно. Строго говоря, его нельзя назвать ни нейротрансмиттером, ни нейрогормоном — он сочетает свойства гормона и синаптического передатчика. Хорошо изучены клеточные механизмы активирующего действия серотониновых нейронов на нейронный генератор движений рта и глотки. Это активирующее влияние описывается в понятиях синаптической передачи и регистрируется в виде постсинаптических потенциалов. Напротив, расслабляющее действие серотонина на ретракторы, может быть, реализуется гормональным путем, так как в ретракторах пока не удавалось наблюдать прямой серотониновой иннервации. Серотонин попадает в кровь скорее всего в сердце. Сердце богато снабжено секреторными окончаниями серотониновых нейронов. Выходящий из этих окончаний серотонин контактно (т.е. как синаптический передатчик) действует на клетки миокарда, стимулируя сердцебиения. Тут же он превращается в гормон и уносится кровью к отдаленным мишеням (серотонин-чувствительным клеткам).

Анализ элементарных механизмов «реакции пробуждения» показывает, что серотонин выступает здесь в роли фактора, интегрирующего эту поведенческую реакцию. Интегрирующее действие серотонина осуществляется не на каком-то определенном уровне иерархической структуры управления поведением, например на уровне эффекторов или на уровне командных нейронов: уровни различны. Существенно, однако, что отдельные системы, участвующие в выполнении «реакции пробуждения», в том или ином своем звене обеспечены такими рецепторами серотонина, которые позволяют этим системам реагировать на серотонин согласованно. Одни нейроны возбуждаются, другие тормозятся; одни мышцы активируются, другие расслабляются; ветвь аксона той же серотониновой клетки, которая активирует генератор жевания, идет к слюнной железе — очевидно, затем, чтобы одно-

временно активировалась секреция слюны; серотонин активирует секрецию подошвенной слизи и биения подошвенных ресничек — очевидно, затем, чтобы способствовать продвижению улитки по субстрату. Разнообразие клеточных рецепторов серотонина, разнообразие ионных механизмов ответа разных клеток на это вещество приобретает глубокий смысл — они служат тому, чтобы клетки и органы участвовали в поведении, вызванном серотином, согласованно.

Можно просто ввести серотонин в полость тела улитки, и при этом наблюдается хорошо скоординированная «реакция пробуждения» со всеми ее компонентами. Этот эксперимент грубоват, в нем больше везения, чем смысла, — это станет понятным из дальнейшего; и всё же он демонстративен, поскольку показывает, что разные типы рецепторов, реагирующих на серотонин, распределены не случайно и беспорядочно, а обеспечивают некое упорядоченное состояние системы при появлении медиаторного серотонина в окружающем клетки растворе.

Представляется весьма вероятным, что медиаторные вещества имеют не только ту «передаточную» функцию, с которой нейрофизиологи уже давно знакомы, но и другую функцию — интегративную. Этим бы легко объяснилась амбивалентность медиаторов и способность их дублировать друг друга, ведь каждое из них должно создавать свою синергию, т. е. обеспечивать весь набор синаптических эффектов.

Если так, то «поведенческий репертуар» гетерогенной нейронной системы можно представить как набор синергических состояний, каждое из которых интегрировано специфическим химическим агентом. К такой системе применима формула: один медиатор — одна синергия, и разнообразие типов нейронной секреции становится здесь мерой разнообразия «поведения». Слово «поведение» взято в кавычки по той причине, что речь шла о состояниях нейронной системы, а не о собственно поведении животного. Пример с «реакцией пробуждения» улитки был примером поведенческим, но на самом деле это скорее исключение, чем правило. Если продукты нейронной секреции и выполняют интегративную функцию, то, скорее, в локальных компартментах нервной системы, чем на уровне всего организма.

Конечно, и на организменном уровне имеются синергии, управляемые физиологически активными веществами, но эти синергии строятся гормонами. Изучение механизмов гормонального управления эффекторами, взаимодействия между гормонами и т. д. может многое дать для понимания механизмов нервной деятельности, но это еще не нервная деятельность, — гормональные механизмы медленны и инерционны. Интеграция поведения улитки серотином близка к гормональной, хотя здесь существенную роль играет и быстрое, контактное управление мишенями. В собственно нервной деятельности определяющими становятся контактные химические взаимо-

действия между нейронами, т. е. взаимодействия через узкую межклеточную щель; если медиатор не выходит за пределы локальной нейронной системы, то одно и то же медиаторное вещество может выполнять разные интегративные функции в разных участках одной нервной системы.

Вот почему пример с «реакцией пробуждения» не очень хорош: здесь сфера действия вещества — весь организм. Это не типичный, а предельный случай. В реальных условиях сфера действия медиатора в большей или меньшей степени локализована. Даже в рассмотренном нами примере, в котором разбиралась интегративная функция серотонина у улитки, можно найти указания на необходимость такой локализации. Представим себе, что улитка ползет по субстрату, с которого нечего взять в пищу, и вдруг натывается на хорошую еду: генератор пищедобывательной моторики в этих условиях следует активировать, а генератор локомоции активировать ни к чему, его лучше притормозить. Прежняя серотониновая синергия становится бессмысленной: если ввести улитке серотонин или заставить возбуждаться и секретировать все серотониновые нейроны, улитка проползет мимо пищи.

И действительно, серотониновые нейроны улитки не представляют собой подобия нейросекреторного ядра, в котором все клетки электрически связаны и обязаны возбуждаться одновременно. Активацию пищедобывательной моторики обеспечивают две симметрично расположенные нервные клетки (гигантские метацеребральные нейроны). Эти серотониновые клетки могут возбуждаться и затормаживаться независимо от других (например, от клеток, обеспечивающих учащение сердцебиений). У некоторых видов моллюсков парные метацеребральные клетки бывают электрически связаны между собой, и это понятно — ведь они всегда делают общее дело. Секреторные окончания отростка каждой из метацеребральных клеток ветвятся в нейропиле (войлоковидном сплетении нервных волокон) каждого из двух буккальных ганглиев, которые совместно управляют пищедобывательной моторикой. Если при «реакции пробуждения» сферой действия серотонина становился чуть ли не весь организм улитки, то при отдельной активации метацеребральных клеток эта сфера ограничивается нейропилем буккальных ганглиев. Здесь, в буккальном ганглии, одни нейроны, как уже говорилось, возбуждаются, другие тормозятся серотонином, т. е. складывается своя, локальная серотониновая синергия (строго говоря, к компонентам этой синергии относятся и другие клеточные элементы, получающие прямую иннервацию от гигантских серотониновых метацеребральных клеток, — некоторые мышцы, слюнные железы и др.).

Среди нейронных аппаратов, ведающих специфическим поведением, аппарат, расположенный в буккальных ганглиях и ведающий пищедобывательной моторикой моллюсков, наиболее исследован. В разных нейробиологических лабораториях мира проводятся детальные, поклеточные микро-

электродные исследования этого аппарата у нескольких видов брюхоногих моллюсков (у виноградной улитки, аплизии, большого прудовика, роговой катушки и некоторых других форм). Накопленные данные показывают, что периодически сменяющим одна другую фазам мышечных сокращений и расслаблений сложно устроенного моторного аппарата ротоглоточной области соответствуют меняющиеся нейронные синергии. Но способ их организации пока неизвестен. Дальнейшие исследования позволят ответить на важный вопрос: реализуется ли при этом химическая гетерогенность системы, т.е. функционирует ли она по правилу «один медиатор — одна синергия». Серотонин, который активирует буккальную моторику в целом, действуя как бы «надфазно», вряд ли может быть медиатором, ответственным за какую-то из фазовых синергий этой моторики. Пока экспериментальные данные, полученные при изучении серотонина, не отвечают на этот вопрос, а только подсказывают возможный путь к получению ответа.

Итак, нейробиологии предстоит концептуализировать знания о химической гетерогенности нейронных систем и осознать, как реализуется эта гетерогенность в функционировании нервной системы. Развитие экспериментальных исследований, в особенности исследований, касающихся клеточных механизмов поведения, вплотную приблизило нейробиологию к получению ответа на этот вопрос.

Само собой разумеется, что правило «один медиатор — одна синергия» есть идеализация, позволяющая описывать функционирование нейронных систем, пренебрегая анатомическими связями между нейронами. В такой идеализованной нейронной системе необходимо и достаточно, чтобы каждая клетка контактировала с каждой (например, в волокнистом войлоке — нейропиле), а специфичность связей обеспечивается наличием у разных клеток определенных рецепторов к определенным медиаторным веществам. В реальных нервных системах нейропил в той или иной степени анатомически организован.

Но ведь и традиционные нейронные схемы, в которых специфичность связей обеспечивается только анатомическими средствами, есть не что иное, как идеализация. Пренебрегать разнообразием медиаторов и утверждать, что «всю нервную систему в принципе можно было бы построить, используя только один медиатор» (Кэндел, 1980), можно только потому, что сферу действия медиатора мыслят ограниченной до теоретического предела — одной синаптической щели. В рамках такой идеализации недопустимо, чтобы медиатор функционировал за пределами «своего» контакта. Как только это произойдет, система расстроится. Но существуют ли идеальные химические синапсы, обеспеченные абсолютными диффузионными барьерами, в природе?

Любопытно, что авторы, которые брались за описание строения синапсов у моллюсков и начинали с этой целью изучать их нейропил в элек-

тронный микроскоп, неизменно выражали полное недоумение результатами своего исследования: синапсов не было! Или же их было чрезвычайно мало — настолько мало, что представлялось невозможным объяснить, как эти немногочисленные контакты могут обеспечить многочисленность связей между нейронами, регистрируемых электрофизиологическими методами. Чтобы разобраться в этой странности, группа английских исследователей предприняла следующий эксперимент. Был взят нейрон, про который заведомо было известно, что он образует множественные моносинаптические (т. е. прямые, не опосредованные другими нейронами) связи с клетками двух ганглиев окологлоточного нервного кольца пресноводной улитки катушки. В этот нейрон ввели метку, позволяющую находить ветви его отростка на ультратонких срезах нейропиля, и проследили за этими ветвями в электронный микроскоп. Синапсов не было! Наполненные секреторными пузырьками ветви меченого отростка переплетались с многочисленными ветвями отростков других нейронов, не образуя никаких картин, которые свидетельствовали бы о существовании индивидуальных изолированных контактов. Судя по электронно-микроскопическим результатам, возбуждение изученного нейрона должно приводить к появлению медиатора (в данном случае это дофамин) в межклеточной жидкости определенных, обширных зон нейропиля. Постсинаптические потенциалы при этом, очевидно, регистрируются в тех клетках, отростки которых погружены в этот матрикс и имеют дофаминовые рецепторы того или иного рода. Эти потенциалы могут ничем не отличаться от тех, которые приписываются существованию синапсов и специфических анатомических связей.

Здесь можно повторить то, что голословно утверждалось в начале этого раздела: при том реальном строении, которое имеет нейропиль моллюсков, их нервная система и не могла бы функционировать, не будь в ней разнообразия продуктов секреции.

В какой степени это относится к другим, менее изученным нервным системам?

В разных группах беспозвоночных, как правило, наблюдается такое же ганглионарное строение нервной системы и такая же организация нейропиля, как у моллюсков. Сходство настолько велико, что выводы, сделанные при изучении нейробиологии моллюсков, будет, по-видимому, несложно перенести на других беспозвоночных.

В мозге млекопитающих (и других позвоночных) светооптическая и электронная микроскопия выявляют многочисленные синаптические контакты, что указывает на необходимость специального анализа. Особенно важным представляется выяснить, насколько эти контакты изолированы. Известно, что при введении в ткань мозга экзогенных веществ они без затруднений проникают в синаптическую щель. Известно также, что медиаторы, секре-

тируемые в центральных синапсах, обнаруживаются и во внесинаптическом пространстве. Эти наблюдения свидетельствуют об отсутствии или по крайней мере о слабости диффузионных барьеров. Если синапсы действительно не изолированы, то ситуация немногим отличается от наблюдаемой в нейропиле моллюсков: сферой действия медиатора может быть больший или меньший участок нервной ткани, в котором теоретически мыслимо выполнение медиатором интегративной функции.

В связи с вышесказанным привлекает внимание разрабатываемое современной нейробиологией представление о надклеточных структурных единицах нервной системы. Их называют по-разному, чаще всего *модулями*. Это локальные упорядоченные структуры, построенные из нескольких сотен или тысяч нейронов, т. е. сравнимые по сложности с ганглием моллюска. В предисловии к переведенной на русский язык книге Дж. Эделмена и В. Маунткласа «Разумный мозг» (1981) известный американский нейробиолог Ф. Шмитт говорит об этих структурах следующее:

Они характеризуются широким дендро-дендритным синаптическим взаимодействием и градуальными электротоническими процессами, подобными тем, какие имеют место в сетчатке глаза.

(Шмитт называет процессы электротоническими, подразумевая отсутствие нервных импульсов, без помощи которых, как известно, обходится сетчатка; размеры модуля таковы, что в нем возможно прямое, «электротоническое» сопряжение рецепции с секрецией.) Модули имеют гетерогенный нейронный состав, размеры их таковы, что здесь достаточно легко представить себе функционирование синергиями, управляемыми специфическими нейротрансмиттерами.

Но, как уже говорилось, теоретически допустимо, что сфера действия трансммиттера ограничивается синаптической щелью, и в этом случае функционирование системы должно описываться своей, особой теорией.

Думается, что перед будущей нейробиологией не встанет вопрос: какое из двух описаний правильное и какое ошибочное? Полезными окажутся оба, если они на самом деле выразят обе крайние ситуации. Зная теоретические пределы диапазона, нейробиология найдет на нем место для каждой реальной нейронной системы.

В переживаемый нами период развития естественно-научных знаний о мозге впервые ясно осознано, что существуют два совершенно разных вопроса, которые до того смешивали в один: (1) как устроен мозг? (2) как сделать устройство, выполняющее функции управления, координации, счета и т. п.? Разделение этих вопросов повлекло за собой поляризацию интересов. Те, кому интересно строить машины, заменяющие мозг, соревнующиеся с моз-

гом, порой побеждающие в таком соревновании, строят эти машины. Успехи этой области техники хорошо известны. Те, кому интересен мозг сам по себе, занимаются его изучением.

Впервые изучение мозга стало синтетическим. Прежде оно проводилось в рамках разных биологических дисциплин. Нейробиология извлекла определенные выгоды из того, что она наддисциплинарна (слово «наддисциплинарный» выражает ситуацию точнее, чем принятое «междисциплинарный подход»).

Впервые ясно осознана полезность для науки о мозге тех знаний, а также тех обобщений, которые накоплены биологией при изучении других биологических объектов. Если прежде наука о мозге позволяла себе отворачиваться от такого фундаментального биологического обобщения, как клеточная теория, то теперь она находит для себя немало ценного даже в частных достижениях родственных биологических наук: в знаниях о механизме секреции гормонов и о составе секреторных органелл эндокринных клеток (эти знания оказались приложимыми к механизму секреции медиатора нервными окончаниями); в знаниях о механизме действия токсинов, блокирующих клеточное деление, оказалось, что эти же токсины посредством тех же самых механизмов блокируют движение веществ по аксонам (аксонный транспорт); в знаниях об эволюции белковых молекул (это важно для понимания происхождения и способов образования нейропептидов — продуктов секреции специфических нейронов) и во многих других биологических знаниях, ставших нейробиологическими и вошедших в состав науки о нервной системе.

К сожалению, в кратком очерке нельзя было коснуться многого: нейробиологии развития, функциональной организации нейрона и т. д. Но вопросы, выбранные для обсуждения, — это не только сегодняшний день нейробиологии, но и тенденция ее развития. Вместе с тем они теснейшим образом связаны с историей науки о мозге. Идеи, унаследованные от науки прошлого, всегда накладывают отпечаток на работу современников и интерпретацию полученных результатов. В критические моменты возникает потребность понять: откуда всё это? Почему ход мысли идет именно так, а не иначе? Вот почему полезно и необходимо работать, ориентируясь не только на будущее, но и на прошлое.

1987

О «Нейробиологии» Гордона Шеперда

САХАРОВ Д. А. Предисловие редактора перевода // Шеперд Г.
Нейробиология: В 2 т. М.: Мир, 1987. Т. 1. С. 5–10.

В последние десятилетия изучение реальных нервных систем переросло рамки узкодисциплинарных подходов. В этом одна из причин рождения нейробиологии. Очевидно, что к автору руководства, вводящего читателя в эту синтетическую область знаний, предъявляются особые требования. С одной стороны, он должен быть эрудитом, т. е. человеком, который ориентируется во всем широком диапазоне объектов, методов и проблем нейробиологии, а с другой — профессионалом, ведущим специалистом в какой-то частной области. Профессор Йельского университета (США) Гордон М. Шеперд известен как специалист своими исследованиями, посвященными синаптической организации обонятельной системы млекопитающих. Он автор получившей широкое распространение книги «Синаптическая организация головного мозга» (1974). Вместе с тем, в отличие от большинства узких специалистов, проф. Шеперд известен своим давним интересом к вопросам теории нервной системы, запомнилась его вдумчивая статья 1972 г., посвященная спорным вопросам нейронной доктрины. Можно быть уверенным в том, что книга, которую вы держите в руках, написана автором, заслуживающим полного доверия.

«Нейробиология» Шеперда представляет собой нечто большее, чем просто добротное введение в науку о мозге. Это и нечто большее, чем удачная попытка извлечь общие принципы из сравнения аналогичных функций, представленных в нервных системах беспозвоночных и позвоночных животных. Главное значение и достоинство этой книги, думается, состоит в том, что она помогает формированию нового типа мышления — того нового мышления, в котором так нуждается сейчас наша область естествознания.

Читатель может заподозрить, что о необходимости перестраивать мышление ему говорят здесь не по делу, а в силу привычки, используя словесное клише, которое уместнее совсем в других сферах жизни. Такое подозрение было бы, однако, несправедливым. В действительности слова о необходи-

мости мыслить по-новому принадлежат не мне, редактору перевода, а самой книге, и эта идея последовательно проводится в ней из главы в главу. Контекст, в котором стоят эти слова, помогает понять, что имеется здесь в виду.

Вот пример из главы 27. Цитируется французский исследователь, занимающийся нейрофизиологической основой некоторых форм поведения:

Сложные взаимодействия положительных и отрицательных обратных связей в многофакторных регуляторных системах, — пишет этот автор, — позволяют различным факторам выступать одновременно в роли причины и следствия, и поэтому исследователь... должен обладать качественно новым типом мышления (с. 240).

Речь идет, как мы видим, о необходимости отказа от стереотипов, выработанных в период, когда принцип причинности выражался в науке о мозге формулой «стимул — ответ»: не выработав нового мышления, утверждает привлеченная Шепердом цитата, исследователь не сможет выйти на должный уровень понимания причинно-следственных отношений, действующих в нервной системе.

Это всего лишь пример, но пример достаточно характерный. Старое понимание причинности было неотъемлемой частью некоторого общего представления о том, как устроена и как функционирует нервная система. Менять сейчас приходится, конечно, не отдельные детали, а представление в целом. Книга Шеперда не претендует на решение этой глобальной задачи. Старые стереотипы преодолеваются в ней мучительно и не всегда последовательно. Но, в общем, читатель получает правильную ориентацию.

Прежние тексты учили понимать нервную систему как устройство, обеспечивающее выполнение формулы «стимул — ответ»; при этом идеи о том, как должно быть сконструировано такое устройство, неизменно черпались в технике. Так было 350 лет назад, когда Декарт, опираясь на современные ему знания о движении жидкости по системе сосудов, снабженной насосом и заслонками, развил первую в истории науки теорию нервной системы; так было в начале нашего века, когда нервные центры казались подобием телефонной станции; так, в сущности, во многом осталось и в наши дни, в эпоху компьютеров и голографических устройств, когда современные достижения техники становятся источником современных техногенных представлений о мозге.

Но наши дни отличаются от прежних времен тем, что многие стали осознавать бесплодность и бесперспективность техногенной традиции. В этом тоже причина широкого поворота к нейробиологии. В основании нейробиологии лежит простая, разумная и вместе с тем болезненно непривычная мысль, что нервная система — это управляющее устройство, выполненное биологическими средствами. И, следовательно, механизмы управления унас-

ледованы нервной системой от тех управляющих систем, которые существовали в живой природе задолго до возникновения мозга. И плодотворная теория нервной системы возможна только на пути разработки биогенных идей. Об этом, кстати, свидетельствует и история нашей науки, заметные успехи которой стали возможны вслед за тем, как в нее, наконец, смогла проникнуть общеприкладная клеточная теория.

Здесь уместно заметить, что мысли о необходимости биологической революции в физиологии вообще и в физиологии нервной системы в частности были впервые внятно высказаны в нашей стране. Об этом даже у нас мало кто сейчас помнит. А между тем на основании этих мыслей были сформулированы исследовательские задачи, оказавшиеся весьма плодотворными. Тех, кому это интересно, отсылаю к недавно вышедшей книге [1], в которой уделено специальное внимание вопросу о том, кем и когда началось сознательное преодоление небиологизма нейрофизиологии; этот вопрос рассмотрен в нашей книге главным образом в аспекте химических механизмов нервной деятельности.

В книге Шеперда преимущественное внимание уделено другому аспекту — цитофизиологическому. Его «Нейробиология» — это в действительности не вполне та междисциплинарная область науки, которую создала общность предмета исследования (мозг) и идейного подхода (биологизм). Шеперд трактует слово «нейробиология» несколько суженно — так, как это делал покойный С. Куффлер, один из авторов переведенной на русский язык книги «От нейрона к мозгу» (Мир, 1979). Деятельность мозга во всех ее проявлениях, включая самые сложные, рассматривается при таком подходе как производное мембранных физиологических механизмов, присущих нейрону. Шеперд делает эту куффлеровскую мысль более биологичной, показывая, что у нейрона нет таких физиологических механизмов, какие нельзя было бы найти у других клеток. Кроме того, биологичен и отнюдь не традиционен для учебных текстов, посвященных нервной системе, интерес Шеперда к данным сравнительной физиологии. Он справедливо расценивает эти данные как источник общеприкладных, общеприкладных знаний.

Нейрогенетика, нейрохимия, молекулярная нейробиология и некоторые другие важные дисциплины нейробиологического цикла совсем не представлены в руководстве Шеперда. Но и при этих ограничениях оно охватывает очень широкий круг вопросов.

Но мы отвлеклись от главного — от разговора о необходимости нового мышления в науке о мозге. Выше было сказано, что книга Шеперда во многом способствует преодолению старых стереотипов. Продолжим эту важную тему.

Обратимся к нейронной доктрине, одному из основополагающих обобщений современной науки о мозге. Еще недавно мы все рассматривали ее

как крупное завоевание. Она и была завоеванием в сравнении с ретикуляризмом, который отрицал клеточное строение нервной системы. Но нейронная доктрина — это не просто признание того, что нервная система построена из клеток, это прежде всего некоторая наполненная конкретным содержанием теория, позволяющая связать общие априорные представления об устройстве и способе функционирования нервной системы с представлением о клеточном строении животных тканей.

В наши дни нейронная доктрина трещит по всем швам. Реальные нейроны оказались решительно не похожими на концептуальные поляризованные нейроны Кахала, из которых было так удобно выстраивать цепочки, обеспечивающие проводящий путь рефлекторной дуги. Нейроны оказались качественно (химически) различными, что тоже делает их непригодными для формирования составных цепочек; одновременно дал трещину принцип гистогенетического единства нейронов, предложенный Кахалом ради того, чтобы оправдать их одинаковость. Читатель этой книги без труда заметит, что везде, где это удастся, Шеперд старательно избегает говорить о цепочках нейронов, в частности о рефлекторной дуге (в классическом смысле этого слова). Зато во всех случаях, когда это позволяют накопленные данные, Шеперд включает в текст результаты, свидетельствующие о распространенности дендритной секреции медиаторов, а также другие эмпирические знания, разрушительные для классической концепции нейрона. Но альтернативной концепции нет, имеющийся словарь рассчитан на старую, так что автору книги поневоле трудно быть последовательным.

Не меньшие трудности испытывает концепция химического синапса. Давно ли она ходила в ореоле славы? Но реальные условия секреции и рецепции медиаторов оказались непохожими на то, что рисовалось Экклсу и другим создателям этой, ныне уже классической, концепции.

«Согласно классической концепции синаптической передачи, — читаем в первых строках современного обзора [2], — она происходит в синапсе, где пресинаптическая нервная терминаль (синаптическая бляшка) образует тесный контакт с субсинаптической мембраной постсинаптического нейрона. Очень узкий просвет, называемый синаптической щелью, разделяет пре- и субсинаптические мембраны. Передатчик выделяется из пресинаптической нервной терминали, диффундирует через синаптическую щель и...» — прервем цитирование, излагающее догму, с которой можно познакомиться по любому учебнику. Второй абзац этого обзора намного любопытнее, чем первый.

«Такая типичная передача, — пишет в нем автор, — обычно не имеет места. Во многих случаях нейрон, служащий источником передатчика, вовсе не образует тесных контактов со своими нейрональными мишенями... Эндоген-

ные агенты могут достигать и отдаленных мишеней, где их эффекты будут относительно слабыми и медленными, но зато устойчивыми. Всё это не похоже на типичную синаптическую передачу». (Наверное, правильное было бы написать: Всё это весьма типично, но совсем не похоже на концептуальный синапс Экклса.)

Непохожими на старую схему оказываются и способы действия медиаторов на клеточные мишени. Там, где прежней теории виделся «химический укол», наносимый индивидуальным медиатором в собственном, ограниченном отсеке межклеточного пространства («синаптическая щель»), теперь нашему взгляду открывается не разделенная на отсеки микросреда, содержащая смесь эндогенных агентов, секретируемых разными клеточными источниками; состав этой среды мгновенно и непрерывно меняется, влияя на разнообразные параметры нейрональной активности, в том числе и на саму секрецию.

Не такова ли микросреда дендритного шипика кортикального нейрона, описываемая Шепердом в главе 31 (с. 338)? Но фактом является и то, что в других местах книги синаптическая концепция излагается по-старому. И автора можно в какой-то степени понять. Ведь новые знания, взламывающие старые теории, пока что не привели к формированию новых теоретических представлений и к выдвижению новых понятий.

Сегодня нейробиология вынуждена выбирать между неудовлетворительными теориями и непереваренной эмпирикой. Об опасности такой ситуации хорошо сказал незадолго перед своей недавней кончиной один из наиболее глубоких нейробиологов современности Грэм Хойл:

К сожалению, лавинообразный рост исследовательской активности в нейроредоведении... не сопровождался заметными успехами в деле подведения концептуального фундамента... Нейроредоведение стало ныне не областью глубоко обоснованных интеллектуальных занятий, а родом искусного рукоделия, где правит сиюминутная выгода... Конечно, для тех, кто делает карьеру, добывая разрозненные факты, нет ничего милее нервных систем, которые столь сложны и разнообразны. Здесь хватит материала, чтобы столетиями обеспечивать работой армию лиц такого сорта. Но, не имея прочной конструкции, нейроредоведение будет по-прежнему разрываться на мириады осколков, чтобы в конце концов накопить горы всякой описательной всячины... и не продвинуться вперед в общем понимании того, как нервные системы выполняют свою работу, ради которой они возникли в процессе эволюции [3].

Книга Гордона М. Шеперда — из тех сочинений, которые вселяют надежду на способность современной нейробиологии продвигаться в направлении понимания накопленных фактов.

Литература

- [1] *Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.* Хачатур Седракович Коштоянц. М.: Наука, 1986.
- [2] *Koketsu K.* Modulation of receptor sensitivity and action potentials by transmitters in vertebrate neurones // *Jap. J. Physiol.* 1984. Vol. 34. P. 945–960.
- [3] *Hoyle G.* The scope of neuroethology // *Behav. Brain Sci.* 1984. Vol. 7. P. 367–412.

1992 Долгий путь улитки

Сахаров Д. А. Журнал высшей нервной деятельности. 1992.
Т. 42. № 6. С. 1059–1063.

Давным-давно, четверть века назад, я сидел в одном медицинском учреждении и пытался разрешить какие-то свои методические проблемы с помощью мозга виноградной улитки. «А разве у улитки есть мозг?!» — с искренним недоверием спросил врач-нейролог, внимание которого было привлечено странным объектом. Положительный ответ не удовлетворил вопрошающего в нужной степени. Ибо подразумевалось: мозг-то, может быть, и есть, но есть ли смысл тратить на него силы и время?

Поразительно, как изменилась с тех пор ситуация. Доказывать важность работы на улитке нейробиологу приходится разве что в глухомани. В мире большой науки считается разумным тратить на такую работу и силы, и время, и деньги. Один из последних примеров касается Великобритании — отнюдь не самой богатой страны. Так вот, там с конца 1991 г. начал функционировать новый мощный *Sussex Centre for Neuroscience*, созданный ради «концентрации усилий на простых модельных нервных системах» и в связи с тем, что «нейробиология беспозвоночных избрана областью стратегически важного финансирования» [21].

Действительно, бесконечен список достижений, ставших возможными благодаря применению простых нейробиологических моделей. От первого исчерпывающего описания нейронного генератора локомоторных движений до первого синтеза поведенческой программы нейронами, выращенными в условиях культуры; от доказательства трансмиссивной функции ряда веществ до открытия неизвестных типов ионных каналов; от первой диализованной нервной клетки до... и т. д.

Виноградная улитка и родственные ей модельные гастроподы позволили обновить фундаментальные представления о нервной системе. Вряд ли случайно одним из нобелевских лауреатов 1991 г. стал Е. Нэер, вошедший в проблему ионных каналов с наиболее благоприятной, «улиточной» стороны. «Это я научил Нэера работать на нейронах виноградной улитки!» — не без

гордости откомментировал событие мой давний друг и соавтор Янош Шаланки (именно с ним мы опубликовали первую, еще далекую от совершенства нейронную карту мозга *Helix pomatia* [20]). В венгерском институте, которым Янош Шаланки длительно и плодотворно руководит, немало сделано для того, чтобы к нейронам виноградной улитки приобщились исследователи со всех концов света.

Самого же Шаланки, как и меня, работать на улитке научили на кафедре физиологии Московского университета. Поэтому мне представляется совершенно естественным тот факт, что идея этого номера журнала, кумулирующего знания о нейронах хелицид, родилась и реализовалась в стенах МГУ. Сами знания об идентифицируемых клетках и межклеточных связях в мозге виноградной улитки в немалой степени добыты в этих стенах, что в значительной степени является заслугой учеников и сотрудников академика Евгения Николаевича Соколова.

Воздавая должное тем, кто работает сегодня, я хочу посвятить эти страницы рассказу о тех, благодаря кому виноградная улитка стала стандартным объектом нейробиологических исследований во многих лабораториях мира.

Вряд ли нужно доказывать, что путь хелицид в современную клеточную нейробиологию был проложен стараниями ученых разных стран. Доступность и крупные размеры виноградной улитки позволили ей стать объектом физиологических исследований раньше других гастропод. Немецкие исследователи проводили на ней нейрофизиологические эксперименты еще в прошлом веке (см. [4: гл. 7]).

Микроэлектродную технику на нейронах моллюсков впервые применила работавшая во Франции Анжела Арванитаки, с именем которой связано открытие (для нейрофизиологии) как гигантских аксонов кальмара, так и гигантских нейронов аплии. Экспериментами Арванитаки и ее мужа Николааса Халазонитиса было разрушено господствовавшее убеждение, что мозг построен из одинаковых нейронов. Едва начав работать внутриклеточными электродами на нейронах абдоминального ганглия аплии, эти греческие ученые нашли клетку, обладающую особыми мембранными свойствами [8, 9]. В названии клетки, «*Br*-нейрон», авторы закодировали место, где ее надо искать: *Br* — потому что клетка лежит у выхода бранхиального нерва. Другие нейроны тоже оказались разными, пришлось указывать и их позиции. Вся современная эпопея картирования идентифицируемых нейронов началась с этих замечательных экспериментов.

С именем Арванитаки связано еще одно замечательное открытие — обнаружение пейсмекерных потенциалов — той формы эндогенного осциллогенеза, которая определяет разнообразные проявления нейронной активности.

Виноградную улитку Арванитаки и ее сотрудники по марсельской лаборатории использовали в качестве запасного объекта [10, 11], но углубленны-

ми исследованиями на ее нейронах они не занимались. Первые существенные результаты, полученные на идентифицируемых нейронах *Helix pomatia*, связаны с именами Ладислава Тауца, которого Арванитаки научила своему искусству, и Эрика Кэндела, учившегося этому уже у Тауца [15]. К сожалению, честолюбивые последователи не всегда вели себя по отношению к маленькой гречанке по-джентльменски. Так, они дважды переименовывали открытый ею великолепный *Br*-нейрон, и сейчас он более известен как клетка *R*-15.

Несомненны заслуги и английской «улиточной» школы, созданной Джералдом Керкутом. По-видимому, в этой миссии Керкута триггерную роль сыграл Джордж Хьюз, человек острой наблюдательности и мало кем оцененных заслуг. Хьюз, главная область исследований которого — дыхание рыб, был вместе с тем и автором опережающих время экспериментов по нейронным механизмам локомоции аплии, и предтечей концепции нейронной гомологии (см. [19]), и соавтором тех работ Кэндела, после которых исследования самого Кэндела на аплии приобрели биологическую осмысленность. Менее известно, что Хьюз подсказал Александровичу открытие рецепторов растяжения у членистоногих и находился рядом с К. Вирсмой при рождении концепции командного нейрона. Хьюз внес также важный вклад в развитие представлений о нейроне как сложном образовании, подобном простому нервному центру.

Так или иначе, с Хьюзом связан своим происхождением феномен школы Керкута. Согласно рассказу, слышанному мной от самого Хьюза, именно он на заре клеточной нейрофизиологии подбил юного Керкута сунуть электрод в ганглий моллюска. Моллюск был слизнем, электрод проволочным, раствор Рингера — для млекопитающих, потенциалы, однако, пошли и выглядели клеточными. Что теперь? Никаких способов воздействия под рукой не нашлось. Развели раствор, активность изменилась.

Задним уже числом к результатам приискали вполне научное обоснование, что оказалось несложным делом: ведь у слизи гемолимфа разбавляется при дождливой погоде. Получилась публикация [14].

Свидетельствую, что у нас в Московском университете статья произвела впечатление. Х. С. Коштойац успел включить ее результаты в уже выходящую «Сравнительную физиологию нервной системы» [4: 253] и, более того, дал счастливой идее новый импульс: разбавленный раствор Рингера стал той отправной точкой, от которой началось первое на кафедре электрофизиологическое диссертационное исследование на мозге виноградной улитки. Его выполняла аспирантка из Венгрии Каталин Рожа [6]. Специалисты, знающие профессора Рожа как автора многих работ по идентифицированным нейронам улитки, могут теперь оценить значение эксперимента Хьюза и Керкута, казавшегося не очень-то серьезным. Он, как видим, имел более чем серьезные последствия — и не только для британской нейробиологии.

Хьюз к наземным моллюскам никогда больше не возвращался. Для Керкута же они стали занятием на всю оставшуюся жизнь, при этом основным объектом была избрана обычная для Англии садовая улитка *Helix aspersa*. Хотя картированию центральных нейронов садовой улитки было отдано много сил, нейробиологи школы Керкута, работающие ныне на нейронах моллюсков в разных университетах Великобритании, отдают предпочтение другим видам улиток. Особенно популярен сейчас в Англии прудовик, поклонником виноградной улитки проявил себя Глен Коттрелл.

К ней и хотелось бы мне теперь вернуться, чтобы посвятить несколько слов еще более древней истории.

В том старом университетском здании по улице Герцена, где сейчас от всей биологии остался только Зоологический музей, до 1953 г. размещались аудитории и кафедры биофака МГУ. В кабинете заведующего кафедрой физиологии, профессора Хачатура Сергеевича Коштоянца (1900—1961) висела тогда большая фотография профессора Утрехтского университета (Голландия) Германа Иордана (1877—1943). Иордан и Коштоянц и были центральными фигурами в предыстории восхождения виноградной улитки.

События развивались так. Окончив в 1929 г. аспирантуру по физиологии пищеварения, Коштоянц поступил работать в Московский университет и решил специализироваться в области сравнительной физиологии, курс которой до того в МГУ не читался. А. Ф. Самойлов, который с 1930 г. заведовал кафедрой физиологии, покровительствовал молодому коллеге. Он выхлопотал для Коштоянца командировку в Германию и Голландию — там у славного электрофизиолога было немало друзей. Одно из самоейловских рекомендательных писем привело Коштоянца в Утрехт, где он и обрел наставника в лице Германа Иордана, который одним из первых в мире стал полным профессором сравнительной физиологии [13, 16].

В тот период Иордан более всего интересовался вопросами мышечного тонуса. Основной экспериментальной моделью на кафедре служила мышца ноги виноградной улитки. Понятно, что московского гостя Иордан включил в эту работу.

Но надо пояснить, каким образом сам Иордан оказался приверженцем беспозвоночных. К этому косвенно причастен еще один наш славный соотечественник, А. О. Ковалевский (1840—1901). В 1864—1866 гг. Ковалевский собирал материал для своих сравнительно-эмбриологических исследований у берегов Тирренского моря. С помощью рыбака Джованни он нашел особенно богатое разнообразными беспозвоночными место в бухте Неаполя. В этом месте по совету Ковалевского Антон Дорн (1840—1909) организовал в 1872 г. знаменитую Неапольскую зоологическую станцию, ориентированную на изучение беспозвоночных, а ловить животных Дорн нанял того же Джованни [2].

Питая немалый интерес к нарождающейся сравнительной физиологии, Дорн организовал на станции физиологический отдел, которым в 1892—1902 гг. руководил Якоб Икскуль, знаток физиологии беспозвоночных [12]. С 1889 г. в отделе стал работать молодой ассистент, только что окончивший курс физиологии в одном из германских университетов. Это и был Иордан.

В Неаполе Иордан выполнил диссертацию о центральной регуляции локомоторного поведения аплии, приобщился к другим морским беспозвоночным. Переезд в Утрехт вынудил его искать новые, доступные объекты. С этого времени в работах Иордана стала доминировать виноградная улитка [13].

К сожалению, механизмы поведения недолго оставались в поле внимания Иордана. Его привлекали такие физиологические явления, которые, как ему казалось, доступны истолкованию в понятиях физики.

Визит Коштоянца в Утрехт не прошел для улитки бесследно. До того Иордан рассматривал тонус ноги улитки как физическое явление, целиком определяемое внутренними свойствами сократимой субстанции мышц. «Он предполагал, что сопротивление мышцы растяжению можно отнести за счет процесса, идентичного с теми, которые происходят в неживом эластичном материале», — писал один из голландских учеников Иордана о споре своего учителя с Коштоянцем [7]. Коштоянец, однако, нашел, что проявления гладкомышечного тонуса зависят от нервного фактора. Сейчас только по вопросу о влиянии серотонина на сокращение гладкомышечной мускулатуры накоплен огромный свод сведений, но тогда, в начале 30-х гг., выводы Коштоянца казались неправдоподобными. К чести Иордана, он спорил недолго и присоединился к молодому оппоненту [7], а позже дважды приезжал к Коштоянцу в Москву и даже в приливе дружеских чувств начал изучать русский язык.

Не боясь преувеличений, можно сказать, что недолгая работа Коштоянца на виноградной улитке в лаборатории Иордана обернулась для отечественной (не только русской) науки тремя важными событиями.

Во-первых, в Московском университете стала преподаваться сравнительная физиология. Во-вторых, в МГУ натурализовалась виноградная улитка. Коштоянец, как Петр Великий, привез из Голландии не только навыки, но и книги, в том числе иордановский практикум по сравнительной физиологии, который он быстро перевел на русский язык [3]. Многие страницы практикума были посвящены виноградной улитке, ставшей для кафедры таким же неизменным объектом практических занятий и научных исследований, каким была лягушка. В-третьих, был дан импульс оригинальному направлению в изучении химических механизмов нервной деятельности. Именно в Утрехте Коштоянец утвердился в своем (до того не столь отчетливом) интересе к «нервному фактору» — тому активному началу, которое выделяется нервными окончаниями, чтобы изменить состояние мишени. Интерес оказался стойким, он позволил школе Коштоянца занять в этой проблеме лидирую-

щие позиции задолго до того, как вещества, ныне называемые нейротрансмиттерами и нейромодуляторами, привлекли интерес «официальной» нейрофизиологии (см. [1: гл. 3]).

Виноградная улитка оказалась тем инструментом, который позволил успешно интегрировать сравнительную, общую и химическую физиологию нервной системы. Примером может служить начатое еще при жизни Коштоянца изучение роли серотонина в механизмах нервной деятельности. Эксперименты, которые велись в этом направлении на виноградной улитке, завершились таким фундаментальным достижением, как доказательство нейротрансмиттерной функции серотонина. Это сделали уже после кончины Коштоянца его бывшие студенты, Каталин Рожа и Криста Грауль [17, 18].

Обученная работать на виноградной улитке отечественная нейробиология с готовностью приняла вызов, брошенный Анжелой Арванитаки. Хотя аплизия оставалась для нас недоступной, очень быстро были найдены альтернативные модели, не менее удобные для работы с идентифицированными гигантскими нейронами, — тритония и морской ангел, прудовик и катушка. Главное же место в отечественных исследованиях этого плана заняла виноградная улитка. Уже в середине 60-х гг. микроэлектродные исследования на ее нейронах велись далеко от обеих российских столиц. Особый размах эти исследования получили в Киеве, где с начала 60-х гг. общую биофизику и физиологию возбудимых мембран стали успешно развивать на нейронах виноградной улитки П. Г. Костюк и его сотрудники.

Любопытно, что одним из последних дипломников Коштоянца оказался итальянец Пьетро Вольпе, который ассистировал Коштоянцу в экспериментах, выявивших роль серотонина в механизме поведенческого «arousal» (совершенно сегодняшняя тема!), а также выполнил на виноградной улитке небольшое исследование о природе подошвенных волн [5]. В 1961 г., т. е. в год смерти Коштоянца, П. Вольпе окончил Московский университет и вернулся домой. Несколько позже там же, в своем родном Неаполе, он стал профессором. Тем самым как бы замкнулась, получив логическое завершение, замечательная цепочка, начатая в том же Неаполе сотню с лишним лет назад: Ковалевский — Дорн — Иордан — Коштоянц...

Но правильнее, наверное, сказать, что путь улитки успешно продолжается.

Литература

- [1] *Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.* Хачатур Седракович Коштоянц. М.: Наука, 1986.
- [2] *Догель В. А.* А. О. Ковалевский. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1945.
- [3] *Иордан Г., Гири Г. Х.* Практикум сравнительной физиологии. М.; Л.: Биомедгиз, 1934.
- [4] *Коштоянц Х. С.* Основы сравнительной физиологии. Т. 2. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР, 1957.

- [5] Коштяниц Х. С., Вольпе П. Новые экспериментальные данные о природе ритмической деятельности ноги виноградной улитки // Зоол. журн. 1962. Т. 41. № 9. С. 1419–1420.
- [6] Коштяниц Х. С., Рожжа К. Эколого-физиологические особенности осморегуляции у виноградной улитки // Журн. общ. биол. 1961. Т. 32. № 4. С. 311–314.
- [7] Постма Н. О роли мышечного динамического морфопластического фактора в поддержании положения тела животного // Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. М.: Изд-во АН СССР, 1961. С. 249–269.
- [8] Arvanitaki A., Chalazonitis N. Les potentiels bioélectriques endocytaires du neurone géant d'*Aplysia* en activité autorythmique // C. R. Acad. Sci. 1955. Vol. 240. P. 349–351.
- [9] Arvanitaki A., Chalazonitis N. Configurations modales de l'activité propres à différents neurones d'un même centre // J. Physiol. (France). 1958. Vol. 50. No. 1. P. 122–125.
- [10] Arvanitaki A., Costa H., Takeuchi H. Fréquences des potentiels oscillatoires et pointes de la membrane somatique par courants transmembranaires constants et linéairement croissants (neurone d'*Helix pomatia*) // G. R. Soc. Biol. 1965. Vol. 159. P. 697–707.
- [11] Chalazonitis N. Synaptic properties of the oscillatory neurons (*Aplysia* and *Helix*) // Neurobiology of invertebrates / Ed. by J. Salánki. Budapest: Akad. Kiadó, 1968. P. 201–224.
- [12] Ghirelli F. Comparative physiology and biochemistry at the Zoological Station of Naples // Biol. Bull. 1985. Vol. 168. (suppl.). P. 122–126.
- [13] Hermann Jacques Jordan (1877–1943). Nijmegen: Catholic Univ., 1980.
- [14] Hughes G. M., Kerkut G. A. Electrical activity in a slug ganglion in relation to the concentration of Locke solution // J. Exptl. Biol. 1956. Vol. 33. No. 1. P. 282–294.
- [15] Kandel E. R., Tauc L. Input organization of two symmetrical giant cells in the snail brain // J. Physiol. (Lond.). 1966. Vol. 183. P. 269–286.
- [16] Lever J. Reflections on comparative physiology // Exogenous and endogenous influences on metabolic and neural control / Ed. by A. D. F. Addink, N. Spronk. Oxford: Pergamon Press, 1982. P. 7–15.
- [17] S.-Rozsa K., Graul C. Is serotonin responsible for the stimulative effect of the extracardiac nerve in *Helix pomatia*? // Ann. Biol. Tihany. 1964. Vol. 31. P. 85–96.
- [18] S.-Rozsa K., Perenyi L. Chemical identification of the excitatory substance released in *Helix* heart during stimulation of the extracardiac nerve // Compar. Biochem. Physiol. 1966. Vol. 19. No. 1. P. 105–113.
- [19] Sakharov D. A. Nerve cell homologies in gastropods // Neurobiology of invertebrates: Gastropoda brain / Ed. by J. Salánki. Budapest: Akad. Kiadó, 1976. P. 27–40.
- [20] Sakharov D. A., Salánki J. Physiological and morphological identification of neurons in the central nervous system of *Helix pomatia* L. // Acta Physiol. Hung. 1969. Vol. 35. No. 1. P. 19–30.
- [21] Sussex Centre for Neuroscience. Overview of an interdisciplinary research centre. Brighton: Univ. Sussex, 1992.

2001

Агрессия у сверчков

Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А.

В кн: Александр Гордон. Все диалоги. М.: Предлог, 2006. С. 179–202.

НТВ, программа «Гордон». Ночной эфир 15 ноября 2001 года

Александр Гордон. Прежде чем начать разговор, который посвящен агрессии — инстинкту, распространенному как среди животных, так и среди людей, мне бы хотелось уточнить один момент. Почему все-таки «агрессия у сверчков»?

Варвара Дьяконова. Еще в древности люди заметили, что игроки, которые используют бойцовых сверчков для наживы, зачем-то многократно подбрасывают бойца в воздух перед тем, как выпустить на арену. Нейроэтологи из Лейпцигского университета случайно натолкнулись на это свидетельство в мемуарах каких-то путешественников, — а они как раз занимались физиологической подоплекой драк между самцами сверчка. Решили проверить — просто подбросили несколько раз сверчка в воздух — и увидели, что сверчок, проигравший драку (а проигравший обычно избегает драться в течение многих часов), опять начинает драться. Лейпцигские коллеги резонно решили, что это может послужить неплохой моделью для изучения механизмов, лежащих в основе агрессивного поведения. Для начала они соорудили установку, в которой сверчок жестко закреплен и его полет вызывается без всякого подбрасывания в воздух, а время полета устанавливается экспериментатором. И действительно оказалось, что всего десяти секунд полета достаточно для того, чтобы проигравший, потерявший агрессивность сверчок стал агрессивным — был снова готов отстаивать свою мужскую честь в драке с доминантом, то есть победителем.

Дмитрий Сахаров. Мужские разборки у сверчков ничем не отличаются от того, что можно увидеть у оленей, обезьян и у других наших собратьев: после выяснения отношений победитель чувствует себя на вершине славы, а побежденный тушует, старается забиться в угол. И получается, что боевой дух у сверчка можно восстановить кратковременным полетом. Значит, в результате полета появляется какой-то фактор, который повышает агрессивность. А поскольку нейрохимические механизмы в принципе довольно консервативны, возникает вопрос, не регулируется ли агрессивность разных

организмов одним и тем же веществом или близкими веществами. Ради ответа на этот вопрос мы и возимся со сверчками.

В.Д. Сейчас уже очевидно, что у сверчка влияние полета на агрессивность как-то опосредуется октопамином.

А.Г. Что такое октопамин?

В.Д. Это такая небольшая молекула, производное аминокислоты тирозина. Известно, что у насекомых, червей и моллюсков октопамин содержится в некоторых нервных клетках и выполняет довольно важные функции. У высших животных октопамина, по-моему, нет.

Д.С. Да, это одна из сигнальных молекул нервной системы — из семьи так называемых биогенных аминов. Нейроны, в которых вырабатывается октопамин, используют его в качестве медиатора, то есть для передачи своих сигналов. А название у него такое потому, что первый раз это вещество нашли у осьминога — октопуса.

В.Д. А я даже не знала этого...

Д.С. Осьминоги всегда хорошо помогали нейрофизиологам. Например, из мозга осьминогов впервые удалось выделить в чистом виде ацетилхолин — то самое вещество, которое позволило доказать, что нервные сигналы передаются не током, а молекулами.

А.Г. У нас нет октопамина?

Д.С. Есть. У нас есть всё.

В.Д. Все-таки корректней, наверное, сказать — почти всё.

Д.С. Почти всё, что есть у них, есть и у нас. Только октопамином нашего мозга никто не занимается, потому что в мировой науке платят за то, что модно.

В.Д. Как правило, в мозге человека раньше или позже обнаруживались нейроактивные молекулы, про которые поначалу думали, что их у человека нет.

Д.С. Да, сначала что-то необычное находят у какого-нибудь сверчка или улитки, потом оказывается, что это есть и у человека и для человека это очень важно. Химия-то мозга общая. Вы спрашиваете, почему сверчок? Именно поэтому. Ну, еще и потому, что на маленьком животном с относительно простым поведением легче разобраться в механизмах. Мы все-таки не зоологи, для нас сравнительная физиология не так важна, как общая.

А.Г. То есть общие механизмы агрессивности?

Д.С. Общие механизмы поведения. Клеточные, химические. В частности, механизмы активации и подавления агрессивности. Ведь в жизни животного подавить агрессивность бывает не менее важно, чем вызвать.

А.Г. Я читал, что агрессивность свойственна не только, скажем, сверчкам, но и гораздо более низшим животным, то есть стоящим ниже на лестнице эволюционного развития — тем же актиниям. Значит ли это, что агрессив-

ность сама по себе — это очень древний, присущий всем животным инстинкт? И вообще, что такое агрессия?

Д. С. Конечно, прежде всего надо определиться: что мы подразумеваем под агрессией. Варвара, вы можете дать определение?

В. Д. В общепринятом понимании — это поведение, направленное против другого существа. В некоторых учебниках агрессию определяют как поведение, которое направлено на уничтожение или нанесение ущерба объекту нападения. То есть это может быть не обязательно живое существо. Известно, что часто агрессивность выплескивается на объекты неживой природы.

Д. С. Все-таки мне больше нравится, как рассматривает агрессивность главный ее знаток — Конрад Лоренц. Агрессия — это внутривидовое поведение.

В. Д. Ну, это сильное ограничение. Ведь существует масса других видов агрессии.

Д. С. Не так уж и много.

А. Г. А как Лоренц это определяет?

Д. С. Собственно агрессией он называет активность, которая направлена против другой особи своего же вида. Классический пример — разборки между мужиками, между самцами.

А. Г. То есть получается, что агрессивность тесно связана с половым инстинктом?

Д. С. Пожалуй, нет, не связана. Половой инстинкт сам по себе. Пафос этологического подхода в том, что нет плохого поведения, нет хорошего — всё нужно там, где это на месте: и агрессия, и миролюбие, и любовь, и ненависть. Агрессивность соперничающих самцов позволяет тому из них, который сильнее, оставить потомство. Это борьба за самку, борьба за территорию.

А. Г. Значит ли это, что у самок не выражена агрессивность?

Д. С. Не значит. Но у большинства животных самки не так агрессивны, как самцы. Самец-доминант получает самку. Но так не у всех.

В. Д. Тут еще важно то, что самцам для активации агрессивности нужно не то, что самкам. Например, самки гораздо агрессивнее ведут себя, когда они защищают потомство — гораздо агрессивнее, чем самцы. Это известно.

Д. С. Но мы вышли за рамки того лоренцевского определения.

В. Д. Я и не была согласна с этим определением с самого начала.

А. Г. И как раз агрессивность самки иллюстрирует, что агрессия может быть направлена не на особь своего же вида, а на представителя другого вида. На меня ни разу не нападал дикий селезень, но два раза за это лето нападала дикая утка, когда я случайно наткнулся на гнездо.

Д. С. Да, при опасности потомству мать способна напасть на кого угодно — на любое проходящее мимо существо. Мы можем договориться назы-

вать и такое поведение агрессией. Но поможет ли это изучать механизмы? Боюсь, что помешает.

А.Г. А при защите, скажем, источника питания животное тоже способно напасть на кого угодно?

Д.С. Уже не так. Но еще бывает самозащита. Например, когда животное загнано в угол. В таких случаях оно может стать таким же бесстрашным, как при защите потомства. Крыса, поставленная в безвыходное положение, с диким визгом кидается на человека и может вцепиться вам в лицо. Моя собака Барбара по девичьей глупости загнала крысу в угол, и та повисла у нее на губе. В других обстоятельствах крыса никогда не напала бы на собаку, а тут обрела безмерную отвагу — ей было некуда деваться. Можно и это назвать агрессивностью. Как договоримся, так и назовем. Важно не загонять себя в угол легкомысленной договоренностью.

А.Г. Мы еще вернемся к тому, как страх связан с агрессивностью, а я все-таки хочу понять механизм возникновения агрессивности, поскольку вы занимаетесь физиологией. Я уже выяснил до начала программы, что еще нет убедительной информации, которая могла бы продемонстрировать, как этот механизм работает на клеточном уровне, но на уровне химизма кое-что уже понятно. По крайней мере, в той области, в которой вы работаете. Какова химия агрессивности?

В.Д. На самом деле на уровне химизма тоже еще много невыясненного.

Д.С. Благодаря опытам, которые ставила Варвара Евгеньевна, удалось прояснить химическую основу подавления агрессивности. Самки у сверчков менее агрессивны, чем самцы. Но оказалось, что агрессивность самок просто заторможена, ее можно растормозить. Когда Варя дает им свое вещество (у этого вещества есть название, это не октопамин), торможение агрессивности снимается, и самки сражаются между собой не хуже самцов. То же самое вещество растормаживает подавленную агрессивность у субординанта, то есть самца, проигравшего драку.

В.Д. То есть у самцов-субординантов и у самок сверчка химическая природа подавления агрессии оказалась одной и той же. Механизм снижения агрессивности одинаков для обоих полов. Это действительно ново. Насколько мне известно, на других животных таких исследований пока не проводили.

Д.С. В Новосибирске наши друзья и коллеги, работая на мышах, получают очень близкие результаты.

В.Д. Но там они не смотрели на самках.

Д.С. На самках не смотрели потому, что их интересовало подавление мужской агрессивности, вызванной социальными факторами.

А.Г. Если говорить о социальных факторах... Я так понял, что сверчки — не ярко выраженные, но социальные животные. Существует у них какая-либо социальная иерархия?

В. Д. Да, в природе у них существует иерархия, которая устанавливается благодаря агрессивности. В лабораторном эксперименте мы ее усугубляем, помещая двух сверчков на ограниченную территорию. Как правило, в лабораторных условиях агрессивность становится более выраженной, чем в природной популяции сверчков. Там все-таки эти разборки очень редко доводят до членовредительства.

Д. С. В природе если один самец поет, то другой может просто не подходить близко.

В. Д. Да, там большая территория, они могут разойтись. Кстати, у лабораторных мышей, с которыми работает Наталья Николаевна Кудрявцева в Новосибирске, развивается патология, связанная именно с тем, что доминант не может окончательно прогнать субординанта, а побежденный не может уйти от победителя. Они разделены перегородкой, но всё время ощущают присутствие друг друга. Это называется «модель сенсорного контакта».

Д. С. Сетчатая перегородка.

В. Д. Чувствуют запах. Могут видеть друг друга. Это сильный фактор.

А. Г. Имеется ли зависимость между агрессивностью и социальным положением индивидуума?

В. Д. В какой-то степени — да. Более агрессивное животное, как и более сильное, имеет больше шансов стать победителем и, соответственно, занять доминирующую позицию в стае. Когда два самца физически равны, имеет ли более агрессивный больше шансов стать доминантом? Судя по сверчкам, имеет. После полета сверчки не становятся физически сильнее, но становятся более агрессивными — и побеждают, и становятся доминантами в паре.

А. Г. У нас есть вопрос от телезрителя. Пожалуйста.

Телезритель. Здравствуйте. С какого уровня начинается внутривидовая агрессия (если пользоваться определением Лоренца)? Можно ли рассматривать агрессию вируса против вируса, бактерии против бактерии? Или, скажем, можно ли считать агрессией против человека нападение возбудителя сибирской язвы? С какого уровня начиная, от вируса до человека, можно говорить об агрессии? Спасибо.

В. Д. Всё зависит от того, как мы договоримся определять агрессию.

Д. С. Наверно, актинии — сидячие морские кишечнополостные — самый низший из уровней, на котором наблюдаются явления, похожие на агрессию в понимании Лоренца. Актинии воюют клонами — клон на клон.

В. Д. Это проявляется в моторном поведении.

Д. С. И в использовании ядовитых стрекалок. Действительно, похоже на агрессию.

А. Г. Но также похоже и на иммунную блокаду, скажем: элементарная заноза вызывает такое же действие организма.

Д. С. Да, похоже на иммунную блокаду. А вот сложное, многоступенчатое агрессивное моторное поведение, по-моему, до членистоногих ни у кого не наблюдается.

В. Д. Я очень жалею, что мы не спросили об этом в Казани у Котова, который работает с одноклеточными. У инфузорий ведь очень богатый поведенческий репертуар. Есть ли там элемент агрессии?

Д. С. Правильней будет сказать, что про наиболее примитивных животных мы почти ничего не знаем. Мы знаем, что настоящая агрессивность имеется у членистоногих — у раков, у прямокрылых, у жуков.

В. Д. Кстати, интересно, что самцы жука-олени дерутся точно так же, как настоящие олени. Так же сцепляются рогами. Очень похоже.

А. Г. У меня в связи с этим вопрос: а кто-нибудь проводил или, может быть, сейчас проводит опыты по выявлению агрессии у растений?

В. Д. Уж если мы не знаем про одноклеточных, то что можно сказать о растениях? Разве только назвать агрессивной росянку, когда она ловит добычу. Некоторые этологи рассматривают охоту, нападение хищника на жертву, как агрессию.

Д. С. Против этого имеются сильные аргументы.

В. Д. Физиологические механизмы разные.

Д. С. Кое-что лежит на поверхности. Тот же Лоренц пишет, что, когда его собака охотится, у нее выражение «лица» такое же напряженно-радостное, как когда она смотрит на хозяина. Другое дело — когда собака видит соперника. Например, кобель кобеля. Тут сразу и зубы оскалятся, и холка ошетинится — совсем другое поведенческое состояние. Охота — это в самом деле радость для животного. Посмотрите на львов, которых сняли крупным планом. Они собрались напасть, допустим, на антилопу — у них нет никакой озлобленности. У них такое же выражение лица, как у нас, когда мы входим в комнату и видим на блюде душистый плов. Seriously. Кроме того, охотничий азарт тормозится сытостью, но межсамцовые разборки — никогда.

А. Г. Вот почему я никогда не хожу в магазин голодным.

В. Д. И всё же у самок сверчка агрессия тормозится сытостью.

Д. С. Вы меня уели. Вечные осложнения от этих самок. Но ведь вы же знаете, что делает сытость. На клеточном уровне это хорошо изучено на нескольких просто устроенных организмах — на пиявке, моллюсках. У них, по мере того как нарастает голод, в определенных нервных клетках накапливается все больше серотонина. Благодаря этому усиливается секреция серотонина в нервных узлах, и в результате перестраивается поведение — активируются те поведенческие акты, которые обеспечивают животное пищей. Например, серотонин понуждает больше передвигаться с места на место. Как только животное поест, уровень серотонина в этих нейронах резко падает, и поведение снова меняется: двигаться неохота, пищевая мотива-

ция снижается, хочется спать. Агрессия так не управляется. Вернее, серотонин и в ней принимает некоторое участие, но совсем иное. Правильно я говорю?

В. Д. Наверно, да... Хотя тут еще не всё до конца понятно.

Д. С. Варвара Евгеньевна нашла, что агрессивность подавляется через опиатные рецепторы.

А. Г. Что такое опиатные рецепторы?

В. Д. Опиатные рецепторы открыли при изучении действия наркотиков. Так назвали белки клеточной поверхности, посредством которых клетки реагируют на опиий. Точнее, на некоторые алкалоиды опиийного мака. Например, на морфин. А потом вдруг оказалось, что в мозге есть собственные нейроактивные вещества, которые действуют на клетку через опиатные рецепторы. Их назвали опиоидами. Опиоидов довольно много — эндорфины, энкефалины. Наркотики в конечном счете разрушают мозг, а от эндогенных опиоидов одна польза. Их действие вредных последствий не имеет, хотя эндогенные опиоиды подобно наркотикам могут обезболивать или вызывать ощущение удовольствия.

Это очень древняя регуляторная система, и функции ее консервативны. Опиатные рецепторы найдены даже у простейших. Были опыты на сидячей инфузории: если ей дать немного морфина, у нее подавляется защитная реакция. Так же действует морфин на самых разных животных. В ходе эволюции мозг становился всё сложнее, а функция эндогенной опиоидной системы оставалась той же — регулировать уровень защитного поведения. Но эта функция становилась как бы более разветвленной.

Д. С. Собственно, этим мы и занимаемся. Нас интересуют молекулы, которые регулируют поведение: насколько они консервативны, в какой степени наше человеческое поведение управляется теми же химическими механизмами, которые представлены у более простых организмов.

Телезритель. Я бы хотел спросить, заложена ли агрессия в спорте и как она влияет на человека?

Д. С. Есть такая точка зрения, что спорт помогает разряжать агрессивность. У человека, как и у животных, агрессивность нарастает спонтанно и так или иначе должна на что-то разрядиться. От приступов спонтанной агрессивности никуда не деться, без них у самцов животных не было бы потребности драться, то есть выяснять, кто из них более достоин самки. Эти приступы выгодны для вида, они есть у животных, потому есть и у человека. Поведенческие программы вообще спонтанны. Такое утверждение кажется странным, но к этому пришла современная наука. Обстоятельства среды, внешние сигналы не формируют программу, а только помогают ей выплеснуться, проявиться, но если высвобождающих сигналов не будет слишком долго, программа выплеснется сама. Так вот, считается, что спортивное со-

ствязание — это возможность канализировать агрессивность, направить ее в относительно безопасное русло.

В.Д. Высвобождение агрессивности.

Д.С. Не всегда удачное, как мы знаем по нашим болельщикам.

А.Г. Если человек с помощью интеллекта, то есть с помощью второй сигнальной системы, пытается подавить в себе агрессивность, по сути дела — инстинкт (агрессия — это инстинкт, верно?), к каким последствиям это может привести?

В.Д. Фрейд считал, что к очень плохим — это вредно и нехорошо.

А.Г. У домашних животных, наверное, тоже так или иначе регулируется уровень агрессивности. Я тысячу раз замечал это на собаках. Она уже готова на тебя окрыситься, но что-то у нее срабатывает, какие-то механизмы включаются, причем явно интеллектуального, если это применительно к собаке, свойства. И она понимает, что сейчас этого делать не надо. Но рано или поздно она срывается, у нее, как говорят, едет крыша, она начинает кусать всех без разбора, маленьких детей и так далее. Каков механизм сдерживания агрессии и что будет, если эта агрессия достаточно долгое время находится под гнетом?

Д.С. По поводу домашних животных мне хочется сказать, что у них, кроме всего прочего, еще была длительная селекция на уменьшение агрессивности. Но некоторые породы собак выводили именно с повышенной агрессивностью, потому что это было нужно человеку.

В.Д. А бойцовые животные, которых используют для турнирных боев! Это и петухи, и бойцовые рыбы, и бараны в Средней Азии, перепела. Везде, где было нужно, вели отбор на агрессивность. Ведь агрессивность — это такое свойство, которое передается генетически.

Д.С. Но это одна сторона вопроса, а другая та, о чем вы сказали: агрессивность управляема. Человек может подавить ее просто усилием воли, и похожую регуляцию агрессивности мы наблюдаем у животных. Когда мы говорили про проигравших самцов и про то, что у них подавляется агрессия, речь шла о долговременном подавлении. Это, по-видимому, происходит с участием клеточных ядер, новых синтезов и так далее. А ведь есть оперативное подавление агрессивности, просто на ходу, за доли секунды. Есть замечательный пример из жизни птиц. Дерутся за жизненное пространство два самца, занимающие два соседних участка. Всегда более агрессивен тот, который в момент столкновения находится ближе к центру своего участка. Чуть-чуть сдвинулась позиция, и тут же изменилась агрессивность.

В.Д. Кстати, помните, у Хемингуэя — то же самое происходит на кориде. Там важно вывести быка с его территории. Причем неизвестно, где его территория, он ее определяет сам и там становится практически непобедим, матадор уже не может справиться с ним. И единственное, что можно сделать, это как-то выманить его с его территории. Так у Хемингуэя.

А. Г. Известны ли случаи, я говорю о «гомосапиенсах» и их совместимости, когда долго подавляемая агрессивность, сознательно подавляемая, приводит к невероятной по интенсивности вспышке.

В. Д. Да, это может быть, конечно.

А. Г. Значит ли это, что вещества, которые вызывают агрессивность, имеют способность накапливаться? Зависит ли степень агрессивности от количества этих веществ?

В. Д. По-видимому, они могут накапливаться. Почему я так отвечаю, потому что мы проводили опыты с полетом на сверчках. И там был совершенно четкий результат. Чем дольше они летали, тем дольше потом дрались. Просто была четкая пропорциональная зависимость: чем дольше — тем больше. Очевидно, что-то накапливается. Мы считаем, октопамин.

Д. С. Я думаю, что это вообще общее правило для разных форм поведения, для разных поведенческих программ. Чем дольше не давать программе разрядиться, тем выше ее внутренний потенциал и тем легче спровоцировать ее выплеск. Скорее всего, это выражается каждый раз в определенном химическом механизме, потому что трудно представить себе какой-то иной механизм, кроме химического.

А. Г. Некоторые поведенческие функции от неупотребления угасают, например половая активность у женщины. А с агрессивностью этого не происходит? То есть неупотребление все-таки, видимо, сказывается по-разному?

Д. С. Наверное, вы правы. Наверное, и так, и так бывает.

А. Г. Есть вопрос. Пожалуйста.

Телезритель. Разрешите задать вам такой вопрос. Правда ли, что мужская агрессивность, как правило, связана с недостатком питания, а женская — с сексуальной неудовлетворенностью?

А. Г. Понятно, спасибо.

Д. С. Я бы посоветовал пригласить специалистов.

А. Г. Да, диетологов и сексологов. Нет, на самом деле, наверняка однозначного ответа на этот вопрос не существует. Но вот какой ответ мне бы очень хотелось услышать от вас. Степень агрессивности, то есть возможности возбудиться до определенной степени, до определенного потолка, у всех разная или для вида она приблизительно одинаковая? То есть, грубо говоря, два самца, поставленные в равные условия, имеют равные шансы на агрессивность или индивидуальные отличия организмов все-таки сказываются?

Д. С. Агрессивность зависит от набора генов. Это сравнимо с такими признаками, как жирномолочность у коров, яйценоскость у кур, устойчивость стебля колоса к полеганию. Если можно вести селекцию, значит, по этому признаку есть индивидуальные различия на уровне генома. То есть при прочих равных условиях агрессивность двух самцов может оказаться разной.

А. Г. Существует ли ген агрессивности?

Д. С. Признак не обязательно кодируется одним геном. Что касается агрессивности, совсем недавно ответить на этот вопрос взялась та группа, которая дальше всех продвинулась в изучении механизмов межсамцовых драк у омара. Как мы выбрали сверчка, так они омара. Это группа Кравица — американских нейробиологов из Гарвардского университета. Они тоже сравнивали двух самцов и сравнивали побежденного с победителем. Им удалось найти различия даже на уровне физиологии определенных нервных клеток. И все-таки они поняли, что омар не оптимальный объект. Кое-что на омаре сделать очень трудно, а именно генетический анализ.

А. Г. Долго живет?

Д. С. Долго живет. Короткий жизненный цикл у плодовой мушки дрозофилы, и гены дрозофилы хорошо изучены, но дрозофила не агрессивна. Что делать? Но когда они стали копаться, то оказалось, что и у дрозофилы... Варенька, расскажите. Вы это лучше знаете.

В. Д. Конечно, всем, кто работает в этой области, давно хотелось бы выяснить, есть ли агрессия у дрозофилы. Создавалось впечатление, что нет. Плодовые мушки иногда погоняют друг друга — и всё. Кравиц посадил своих сотрудников просто на то, чтобы смотрели, нельзя ли активировать агрессию, помещая мушек в самые разные условия. И нашли. Оказалось, что всего-навсего нужно повысить температуру немножко выше той, при которой они обычно живут. И тут проявлялась прекрасная агрессия, мухи дрались. И это означало, что у дрозофилы имеется такая поведенческая программа, то есть можно изучать ее генетическую основу.

А. Г. Объект очень удобный.

В. Д. Очень удобный.

А. Г. Да, говорите.

Телезритель. Доброй ночи. Вы знаете, я вас сейчас слушала, и у меня возникла мысль: как-либо агрессия связана со стимулом? Может быть, агрессия — это извращенное понятие стимула?

А. Г. Что стимулирует агрессию? Что является мотивацией для агрессии?

Телезритель. Это две разные вещи? Они как-то связаны между собой?

А. Г. Давайте, я понял ваш вопрос. Поскольку он явно не про сверчков, а про людей, можно я его немножко переиначу. Станным образом получается, что в дикой природе у всех биологических видов, кроме человека, имеется в виду цивилизованный уже человек, агрессия помогает отобрать доминантных самцов и установить четкую иерархическую лестницу.

Д. С. Только поправлю. Не у всех, но у многих.

А. Г. У многих. Человек в этом смысле странно склонен к самоограничению. Вся история цивилизации и моральной цивилизации любой религии направлена на то, чтобы снизить агрессию в популяции. То есть, грубо говоря, мораль — это такая достаточно жесткая сетка, которая накладывается на

поведение человека, одной из целей которой является снижение внутривидовой агрессии.

Д.С. Это очень неточно.

А.Г. Почему?

Д.С. Потому что религия делит людей на «свой — не свой». Свой — это тот, который владеет истиной, а все остальные — ею не владеют или владеют ложной истиной. И как раз сейчас больше всего проявлений массовой агрессии на религиозной почве.

А.Г. Мне кажется, это результат. А изначально давайте представим себе какое-нибудь небольшое общество, вроде евреев, населяющих довольно небольшую территорию, кочевников. И вот приходит монотеизм как идея осознания существования, которое сразу накладывает определенные внутриклановые ограничения, направленные, в первую очередь, на сохранение цивилизованного вида. Если в природе действует драка как агрессия, как стимул, как опора, то здесь это, наоборот, подавляют.

Д.С. Да, для своих.

А.Г. Для своих, разумеется. И результат этого подавления, да еще различного в разных концах планеты, — очевиден. Но это так или иначе скоррелировано со страхом, о чем мы будем говорить позднее. Но этот сознательный механизм подавления агрессии, откуда он возник?

Д.С. Он возник одновременно с возникновением агрессии, потому что в живой природе своих убивать нельзя. Ведь агрессия нужна для того, чтобы виду было хорошо, чтобы более сильный самец получил больше пищи и самку. Но более слабый самец тоже нужен виду. Сегодня молодой волк слабее вожака, а завтра заматерее, и еще посмотрим, кому достанутся волчицы. Убивать слабого нельзя. И действительно, соперники не убивают друг друга. Существует много форм смягчения или имитации боя. Часто это чистая демонстрация, просто один другому показал — я вооружен лучше, и другой ушел, устранился. Но агрессивность при этом остается настоящей и достигнутый результат — тоже. Запреты бывают такими, что впору говорить о морали у животных. Например, олени толкают или тянут друг друга рогами. Но если один подставит другому бок, соперник никогда не ударит — ведь можно же убить. У ядовитых змей самец никогда не укусит соперника, хотя мужские разборки носят типичный характер. В животном мире всё сделано так, чтобы внутривидовая агрессия обходилась без жертв. Варвара, развивайте эту мысль, она плодотворна.

А.Г. Получается, что мораль у человека биологична, а не социальна. То есть это функция не разума, а природы.

Д.С. Конечно, в основе человеческой морали лежат те природные правила поведения, которые достались нам в наследство. Мы иногда слишком много о себе думаем. Вот еще пример из Лоренца. Когда ребенок падает в воду и мужчина, допустим, прыгает и спасает этого ребенка, принято гово-

рять: какое благородство, какая высокая мораль. Но точно так же поступает павиан. Человеку присуще высокомерие — думать, что мы совсем другие, не такие, как все. Это просто потому, что мы всех остальных плохо знаем.

Телезритель. Алло, а можно вопросик задать? Вопросик про любовь. А то как-то у нас обсуждение такое пошло, что вроде агрессия — это плохо, ну, подтекст такой. А вот подтверждается ли химически один из главных пафосов Лоренца, о том, что любовь и агрессия — однокоренные чувства? Спасибо.

А. Г. Вызывается ли любовь и агрессия одними и теми же химическими веществами?

В. Д. Это для нас, да, на наш язык перевели?

Д. С. Не хотелось бы придавать этому химическому подходу к изучению механизмов поведения какую-то вульгарную форму. На самом деле всё довольно сложно. И довольно мало пока случаев, когда какой-то поведенческий акт более или менее прилично изучен на уровне клеточных и молекулярных механизмов. Есть единичные примеры, и только. Так что нам не до любви, разобраться бы с агрессией. Легче говорить о взаимном влечении полов, оно набирает силу по мере полового созревания и в этом смысле действительно похоже на мужскую агрессивность.

В. Д. Нет, общее есть и у агрессивности с любовью — очень сильные эмоции. По-моему, Лоренц писал, что внутривидовая агрессия аффективна. И притом по своим результатам она часто оказывается гораздо менее опасной, чем холодное нападение, как в случае хищник — жертва, — то, что вы не хотите называть агрессией. И здесь тоже параллели есть, наверное, с этнологией. Потому что известны факты, что самое жестокое истребление одного этноса другим происходило в тех случаях, когда они были удалены друг от друга. То есть там практически не было эмоционального отношения друг к другу. Не аффект, а просто холодное устранение.

Д. С. Я бы вообще исключил акты насилия, сделанные по расчету, из явления агрессивности. Ну, можно ли считать агрессивным...

В. Д. Не агрессивность, но агрессия. В этом смысле.

Д. С. Допустим, нападение фашистской Германии на Советский Союз в 41-м году? Сидят генералы, пишут планы, рассчитывают там всё, офицерам дают команды. Никакой агрессивности ни у кого нет. Другое дело, когда...

А. Г. Но разве не было проявлений социальной агрессивности? Страна-то агрессивна.

Д. С. Просто слово то же самое — агрессия, но явление другое, физиология другая.

А. Г. Физиология другая.

Д. С. Другое дело, когда куклуксклановцы, допустим, идут вешать негра или женщину. Там настоящие эмоции, там провокаторы, которые используют природную агрессивность людей для того, чтобы разжечь ненависть.

А. Г. Тут есть и другое объяснение. И этот вопрос меня наталкивает на следующий вопрос. Каковы сенсорные возбудители агрессивности? Потому что известно, скажем, любовь или влечение полов во многом зависит от полового обоняния, центр которого лежит в лимбической области мозга, то есть в очень древней, доставшейся нам бог знает откуда. Многие расовые теории сводятся к тому же: негры пахнут по-другому, чем китайцы, а мы, белые, пахнем еще хуже для китайцев, чем негры для нас. И это опять-таки на уровне того же самого лимбического обоняния вызывает приступы агрессии или раздражения, то есть предагрессии. Поэтому вопрос мне кажется закономерным. Каковы сенсорные раздражители для агрессии? И тут очень много может быть совпадений и с тем, что называется половым влечением.

Д. С. Ну, вы знаете, сенсорные раздражители бывают самые разные. Как правило, это какой-то сигнальный признак, особенный для каждого вида. Например, есть такой вид — зеленая ящерица. В брачный сезон года самцы становятся синими, самки же остаются зелеными. И такой синий самец, увидев другого синего, яростно нападает на него, стремясь изгнать со своей территории. Сделали опыт: самку покрасили в синий цвет так, что она выглядела как самец. Самец на нее яростно налетает, тут же унюхивает, что это самка, и отползает: извини, бес попутал, обознался. И после этого, когда видит настоящего самца, прежде всего обнюхивает его, а потом уже позволяют себе вступить в бой.

А. Г. Да, пожалуйста.

Телезритель. Вопрос из Волгограда. Можно ли считать честолюбие смещенной агрессией?

А. Г. Замещенной, скорее, агрессией.

Д. С. Я затрудняюсь ответить на этот вопрос. Замещенная агрессия... Мне кажется, замещение может быть чем угодно. Есть специалисты по социальной психологии, которые знают гораздо больше, чем мы, в этой области, мы все-таки биологи, физиологи. У нас своя область. Но она несомненно имеет отношение к поведению человека. Вы знаете, когда произошла трагедия в Нью-Йорке, с этим нападением террористов, я, как и президент Путин, тут же написал по e-mail'у в Америку. Даже два письма. Одно — в американское *Society for Neuroscience*, членом которого состою, другое одному из ведущих нейроэтологов профессору Джону Хильдебрандту. Он тоже работает на насекомых и давно опекает нашу лабораторию — книгами, журнальной подпиской. И американский коллега немедленно ответил, как он понимает урок из случившегося для нас, нашего профессионального сообщества. Мы, написал он, должны заниматься агрессивностью так же настойчиво, как занимаемся болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, менее значимыми болезнями, под которые отпускаются огромные деньги, потому что понять биологические предпосылки ненависти и насилия — это значит отчасти уже иметь возможность влиять на них.

А. Г. У меня в этой связи вопрос о внутривидовой агрессии у *Homo sapiens*. Вы рассказывали о мышах в новосибирской лаборатории, которые, будучи помещены в тесное соседство друг с другом, никак не могли до конца выяснить отношения и, грубо говоря, становились гиперагрессивны. Скажем так, степень агрессивности повышалась, не находя разрядки. Люди вынуждены жить в последнее время в довольно тесном сообществе друг с другом...

В. Д. Это не просто новая ситуация. Эта ситуация неестественна, и она вызывает конфликт между инстинктом, который должен, но не может реализоваться, и поведением, которое навязывается обстоятельствами. В природных условиях, после того как социальный ранг определен, доминант всегда имеет возможность прогнать проигравшее животное.

А. Г. Реализовать свою доминантность...

В. Д. Да, а субдоминант всегда имеет возможность удалиться, оставив победителю плоды победы, и таким образом оказаться в безопасности. А в новосибирской модели животные не имеют этой возможности. Они всё время рядом и сенсорно ощущают друг друга.

Д. С. Кроме того, раз в сутки они бывают в реальном контакте.

В. Д. Раз в сутки они бывают в реальном контакте и дерутся. Но всё остальное время, и это очень важно, ощущают присутствие друг друга.

А. Г. То есть если проигравший не имеет возможности уйти, а выигравший прогнать его окончательно, возникают патологии?

В. Д. Возникают, и очень серьезные. Например, у проигравших мышей, которым ежедневно достается новая порция унижений, а они не могут убежать, начинается каталепсия. Там ведь победитель не бьет, не кусает поверженного соперника, а именно унижает: тот лежит кверху лапками, а этот наваливается и полизывает — дескать, что хочу с тобой, то и делаю. И у проигравших развивается состояние, очень напоминающее депрессию у людей.

Д. С. И снимается оно так же.

В. Д. Снимается антидепрессантами, которыми лечат депрессию у людей. И у доминанта, который всё время чувствует, что должен кого-то прогнать с этой территории и сделать этого не может...

Д. С. Он тоже заболевает. И побежденный, и победитель.

В. Д. Да. У победителя развивается гиперагрессия. То есть он начинает преступать закон, согласно которому...

Д. С. ...лежащего не бьют.

В. Д. Да, если животное сдается, то бить его уже нельзя. Еще более серьезной патологией у этих разошедшихся агрессоров являются двигательные стереотипии, когда они безостановочно выполняют какую-то совершенно бессмысленную моторную программу, непонятно зачем нужную. Эти патологические состояния тоже снимаются психофармакологическими средствами — теми лекарствами, которые применяются для помощи помраченному

сознанию при шизофрении, аффективных психозах. Например, помогает галоперидол.

А. Г. Потрясающе. Скажите, пожалуйста, а что будет, если не давать им встречаться, этим мышам? То есть они раз в сутки все-таки выясняют отношения... А если не давать?

Д. С. Изолировать?

А. Г. Нет, не изолировать, держать также через перегородку, но не давать выяснять отношений между собой. Что происходит в этом случае?

В. Д. Я не могу точно ответить на этот вопрос. Это нужно просто знать.

Д. С. Можно пригласить сюда новосибирцев — у них замечательные исследования. Новосибирская группа — одна из лучших в мире по изучению нейрохимии агрессивных состояний.

В. Д. Исходно это сотрудники Нины Константиновны Поповой.

Д. С. Да, Нина Константиновна стояла у истоков этой работы и сейчас продолжает.

А. Г. В новосибирском Академгородке?

Д. С. В Академгородке.

А. Г. А какой это институт?

Д. С. Институт цитологии и генетики.

А. Г. Да, вопрос, пожалуйста.

Телезритель. Прошу прощения, я коротко постараюсь сформулировать. Религия учит тому, что нужно быть не агрессивным, а, наоборот, «подставлять другую щеку». Животный мир диктует, что выживает сильнейший. Вопрос следующий. Существуют ли в природе какие-то виды, которые абсолютно не агрессивны?

Д. С. Таких животных довольно много. Скажем, среди улиток я не знаю ни одного агрессивного вида.

А. Г. Может быть, потому что пока не обратили внимания?

В. Д. Может быть.

В. Д. Кстати, Кравиц на недавнем симпозиуме подошел ко мне и спросил, нет ли агрессии у моллюсков. Он теперь убежден, что ее можно выявить у любого животного, просто нужно подобрать условия.

Д. С. Самец может отпугнуть другого без всякого проявления агрессивности. Например, у квакш, древесных лягушек, самцы просто не выносят голоса друг друга. Если один сидит на дереве и квакает, другой старается поселиться подальше. Можно жить без агрессии.

А. Г. Да, но если представить себе, что пространство ограниченное и у квакш нет возможности разойтись по углам.

Д. С. Тогда не знаю, что будет.

А. Г. Это очень напоминает ситуацию, простите за вульгарное сравнение — время позднее, не даю уснуть, — когда явно доминирующий в соци-

альной группе самец передвигается с мигалками по шоссе, а остальные самцы того же самого вида вынуждены его пропускать. Уровень агрессивности, который возрастает у каждого, кто сидит в этот момент за рулем, думаю, легко измерить без всяких измерительных приборов.

В.Д. А это известный, кстати, лабораторный феномен, он даже имеет название — «агрессия, вызванная раздражительностью». То есть в ответ на неприятный стимул может возникнуть взрыв агрессивности у любого высшего животного. На резкий звук, на удар током. Это нам по-человечески понятно.

А.Г. Но это также может быть связано с тем, что индивидум хочет выполнить какую-то программу, добраться из точки А в точку Б, а его пресекают.

В.Д. Да, конфликт, как называют это психологи. Конфликт мотиваций.

А.Г. Так все-таки, если агрессивность проявляется спонтанно, что можно назвать универсальными катализаторами агрессивности?

Д.С. Мне кажется, что нет универсальных. Я думаю, что если речь идет о межсамцовых разборках, то там это чисто...

В.Д. А что вы имеете в виду под катализатором агрессии?

А.Г. То, что неизменно вызывает агрессию и является универсальным для всех изученных, по крайней мере, биологических видов.

Д.С. Универсальным может быть внутримозговой механизм высвобождения агрессии, но для того, чтобы эта химия сработала, сенсорика должна быть разная — своя для каждого вида. В том числе для человека. Вообще агрессивность человека — это очень трудная тема. Нам, биологам, нельзя забывать слова Конрада Лоренца, который был, может быть, самой крупной фигурой в нашей науке после Дарвина. Лоренц писал, что самая большая угроза человечеству на современном этапе его развития исходит от человеческой агрессивности, патологической агрессивности. А патологической она становится из-за того, что человек поставлен в такие условия, когда он не соизмеряет свою биологическую природу с возможными последствиями своих поступков.

А.Г. Да, вопрос задавайте.

Телезритель. Здравствуйте. Я занимаюсь иммунологией, я врач. А заодно веду направление, связанное с традиционной славянской медициной. Если анализировать иммунный ответ организма на различные проявления патологических факторов... Вот, например, макрофаг — это живая клетка нашего организма, его задача — уничтожать больные клетки целостной системы. Если макрофаг не работает, не проявляет свою агрессию клеткам-уродам, которые захватывают систему и пытаются ее уничтожить, то есть опухоль и другие, то система умирает. То же самое мы можем наблюдать в лесу, кстати, наши предки называли организм людским лесом. Так вот, в лесу мы можем наблюдать то же самое. Волк — это макрофаг леса.

Д. С. Понимаете, мы играем сейчас в термины, называя агрессией что ни попадя. Так дела не делают. Лучше не будем касаться межклеточных отношений и того, как ведет себя макрофаг или, скажем, чем занимается в Галактике черная дыра, которую можно назвать агрессивной по отношению к любой материи. Чтобы разобраться в каком-то явлении, надо осознать его пределы. Мы хотим понять механизм агрессивного поведения. Для этого мы стремимся заранее определить, что мы подразумеваем под агрессивностью. Иногда спорим. Потому что неточное определение делает наши эксперименты громоздкими и отчасти бессмысленными.

А. Г. В социальных группах, в социальных системах, я так понял, есть такое понятие, как агрессия по отношению к замещающему объекту, когда, скажем...

Д. С. ...кулаком по столу.

А. Г. Да, или кулаком по столу, или по жене, или по самому слабому. Если кто-то в стае не может выразить себя, не может победить вожака, прекрасно понимает это и вынужден с этим существовать, он часто проявляет агрессивность по отношению к нижестоящему или ко всему, что его окружает.

Д. С. Да, так у людей, но и у животных тоже.

А. Г. Я пытаюсь понять схему возникновения агрессии в биологическом виде, поэтому у меня просто вопрос на понимание. Значит ли это, что агрессия упруга? Грубо говоря, если применять физический термин: чем больше давление на нее и чем меньше выхода, тем сильнее и страшнее будет взрыв?

Д. С. Когда мы говорим об агрессивности в человеческом обществе и ищем параллели в животном мире, самая неприятная для нас параллель — это с крысами. Потому что у них агрессивность реализуется не на уровне особи, как у сверчка, или у волка, или у оленя, а между родами — «свои — не свои». Род — это большое объединение, надсемья, потомки общей прапрапрабабки. Например, на каком-нибудь обитаемом острове с рыбацким поселком могут оказаться два рода крыс, Монтекки и Капулетти, и дело кончается полной гибелью одного из них. Сородичи друг другу помогают, у них в любой жизненной ситуации — взаимопомощь. Они взаимно дружелюбны, совместно опекают детенышей, решают какие-то технические задачи, когда надо что-то сделать, перетащить украденное яйцо например. А чужак, особь из чужого рода, вызывает страшный взрыв агрессивности, его уничтожают, просто разрывают в клочья. В одном жестоком эксперименте брали крысу и немного держали ее на подстилке другого рода, так что она принимала запах той подстилки. Когда эту крысу возвращали в собственную стаю, ее не признавали за свою и убивали. Запах, который она на себе приносила, вызывал у ее сородичей бешенство, они начинали кидаться друг на друга, пока не обнаруживали носителя запаха. Вот где ненависть. И это внутри своего биологического вида! Такое поведение очень похоже на человеческое — так

мне кажется. Возможно, в основе таких межродовых разборок лежат совсем другие физиологические механизмы, чем те, о которых мы говорили. И тогда надо именно этими механизмами заниматься, если мы хотим что-то понять и подсказать человечеству, как избегать страшных конфликтов.

А. Г. Да, мы вас слушаем.

Телезритель. Доброй ночи. Вопрос такой. Усиливается или угасает агрессия, внутривидовая агрессия, если в популяции остается одна особь? Это частный такой случай более общего вопроса: каким образом агрессия зависит от количества особей в популяции?

Д. С. Как правило, скученность увеличивает агрессию. У людей не только скученность, но и социальная несправедливость вызывает приступы агрессии, стайные такие. К примеру, в нашем постсоветском обществе имеется довольно сильная социальная несправедливость. Люди, которые всю жизнь честно работали, трудом которых создавалось богатство страны, вдруг остались ни с чем, а кто-то, несколько человек, всё это прибрал к своим рукам. Естественно, что возникает агрессивность, которая на руку каким-то политикам, но в то же время эта агрессивность понятна, она вызывает сочувствие. Правильно я говорю или нет? Может, вы не согласны?

А. Г. Да нет, в общем, конечно, возразить нечего. Я только задумался о крысах и подумал, что если переносить эту модель на социальные отношения между людьми, то...

В. Д. То все-таки это преувеличение, мне кажется.

А. Г. Преувеличение, потому что ведь у нас известный случай в истории человеческой, когда при очень ярко выраженной вражде между двумя кланами, двумя нациями, двумя армиями, конфессиями проявления альтруизма по отношению к противнику все-таки были очевидны.

Д. С. Да, это дает надежду.

А. Г. Но все-таки, говоря об этом механизме у крыс, неужели только по запаху они определяют, отличают своего от чужого?

Д. С. Насколько я знаю, только по запаху.

А. Г. А каким образом складывается индивидуальный запах рода?

Д. С. Я думаю, этого никто не знает.

В. Д. Наверно, так же, как складывается индивидуальный запах квартиры. Все квартиры пахнут по-разному.

Д. С. Ведь то же самое у муравьев. Муравейник тоже имеет свой запах. И муравья из чужого муравейника тоже не любят. Как у крыс.

А. Г. Может быть, тогда есть смысл грубо делить животных, они же делятся на социальных и не социальных. То есть муравьи — социальные насекомые. Крысы — социальные животные. Люди — социальные животные. А у обезьян как это происходит? Обезьянья стая примет обезьяну из другой стаи или нет?

Д. С. Я предполагаю, что, скорее всего, у обезьян это не так, как у крыс. Крысы, конечно, умные, они решают трудные задачи. Но это, мне кажется, результат того, что у них отбор шел на уровне родов, стай, а не на уровне особей. Это совсем разные механизмы эволюции. Для отбора на уровне рода нужно, чтобы среди сородичей была солидарность и чтобы они друг другу помогали.

В. Д. А вы думаете, это требует какого-то большого интеллектуального развития?

Д. С. Но это же факт, что крысы интеллектуалы.

В. Д. Это факт, да. Но я не уверена, что это как-то связано с их типом агрессивного поведения.

Д. С. Во всяком случае, об этом стоит подумать.

А. Г. Действительно, интересный вопрос — связь между интеллектом и агрессией. Проводились ли, вы не знаете случайно, какие-то опыты по агрессивности у дельфинов.

Д. С. Я не слышал об этом ничего. Наоборот, про альтруизм дельфинов часто говорят и пишут. Они ведь помогают попавшим в беду, скажем, тем, которые не могут дышать, — они таких поддерживают на плаву. Это не только внутривидовая взаимопомощь, точно так же они помогают попавшему в беду человеку. Это поразительные животные. У меня был опыт общения с одной дельфинихой в открытом море. Одно из самых роскошных воспоминаний. Но об этом долго рассказывать, я как-нибудь в другой раз.

А. Г. Да.

Телезритель. Скажите, у меня такой вопрос. Если предположить, что агрессия у людей — это механизм компенсации ощущения собственной неполноценности, можно ли найти параллели, допустим наблюдая за крысами?

А. Г. Я думаю, что это вопрос тоже об угнетенности. Мы хотели обсудить эту тему, но пока как-то до нее руки не дошли. Это отношения между страхом и агрессией. То есть то, что здесь есть связь, очевидно. Об этом можно два слова сказать?

В. Д. Действительно, существует точка зрения, что агрессия могла произойти из защитного поведения. Даже не из активной, а из пассивной защиты — избегания. Это парадоксально, потому что в природе агрессия и избегательное поведение проявляются противоположным образом: если активизируется агрессия, то животное не убегает. То есть мотивации как бы противоречивые. Но эксперименты, которые ставились на относительно простых, в основном беспозвоночных животных, показали поразительную вещь: одним и тем же веществом, скажем нейротрансмиттером, можно активировать и агрессию, и избегательное поведение — то есть усилить и ту, и другую мотивацию. И вот вопрос — случайно это или нет? Сходное действие одного и того же вещества на две формы поведения может указывать на то, что они когда-то имели общий корень.

Д. С. Или есть третий вариант, что это вещество повышает вообще все формы активности.

В. Д. Все формы оно не повышает. Пищевое поведение подавляется. Нет, это вовсе не какой-то всеобщий стимулятор.

Д. С. Конечно, связь агрессивности со страхом очевидна.

А. Г. Та же загнанная в угол крыса...

Д. С. Это правда. Когда животное находится в безвыходном положении или в положении, которое считает безвыходным, мобилизуются последние силы, в том числе и готовность к неравной борьбе. В результате животное становится бесстрашным.

А. Г. Да, мы вас слушаем.

Телезритель. В работах Чижевского поднят вопрос о магнитных периодах воздействия солнечной активности на поведение животных, человека. Влияет ли это каким-либо образом на степень агрессивности?

Д. С. Никаких комментариев не могу дать.

А. Г. Я думаю, что есть какие-то работы, которые изучают и малые дозы радиации, магнитные поля, в том числе и на клеточном уровне, наверное. Но как это связано с агрессивным поведением и агрессией?

Д. С. Вряд ли кто-нибудь это смотрел.

А. Г. У меня есть смешное замечание, что в фольклоре, в таком интуитивно закреплённом псевдоиндивидуальном творчестве, как раз по поводу агрессии есть огромное количество поговорок. И мы сегодня могли бы к каждой из тем, которых касались...

Д. С. Правда?

А. Г. Да, подобрать не одну. «Не бей лежачего» — это вы говорили.

Д. С. Да.

А. Г. Замещенная агрессия: «Молодец среди овец, а против молодца — сам овца». Очень четко иллюстрирует поведение. «Как аукнется, так и откликнется» — это тоже...

Д. С. Это можно трактовать по-разному.

А. Г. То есть человек на уровне культуры закрепляет свою принадлежность к биологическим проявлениям. Причем закрепляет достаточно основательно. Мы сейчас коснулись агрессии. Коснулись бы мы любви, то есть полового поведения, нашли бы тысячи...

Д. С. Колоссальное количество...

А. Г. Но я просто хочу закончить, наверное, тему. Откуда-то берется антропоморфная, антропоцентрическая позиция у большинства людей в этой ярко выраженной иерархической лестнице всего живого, лестнице, наверху которой человек утвердился прочно и надолго. А позволяет ли только интеллект, то есть способность осознать свое место в окружающем мире и изучать другие биологические виды, дать основу для такого заключения? Я думаю, что нет.

Д. С. Да, человеку вообще присуще думать о себе слишком хорошо. Отсюда всякие антропоцентрические точки зрения. Мы себя действительно считаем как бы пупом творения и думаем, что резко отличаемся от других обитателей Земли. На самом деле мы не очень резко отличаемся. И чем ближе мы знакомимся с соседями по планете, тем больше узнаем про самих себя. Даже начинаем думать о себе лучше, чем вот так, мифологически.

А. Г. Да, достаточно напомнить, что количество генов у сверчка, объекта ваших исследований, и у нас не так сильно разнится. И пример с крысами, о котором стоит думать, думать и думать еще, говорит о том, что ситуация, в которой мы оказались, мы — человечество в начале XXI века, — ситуация, мягко говоря, во всех областях критическая, заставляет нас смотреть все-таки не в будущее, а в прошлое, причем в биологическое прошлое человека, чтобы найти какие-то пути и решения сегодняшних проблем.

2006

Это всё живая жизнь

Беседа с Е. А. Гороховской*

В кн: СУХАРЕВ Д. Не сразу всё устроилось. Правда факта.
М.: Русистика, 2018. С. 294–314 (сокр.).

Е. Гороховская: Дмитрий Антонович, я занимаюсь историей этологии и хотела бы спросить, как случилось, что вы пришли к этологии в те годы, когда это было практически невозможно? Случайно, не случайно? Но сначала — как вообще вы вошли в науку, заинтересовались физиологией, механизмами поведения?

Д. Сахаров: Здесь нет ничего интересного. В школьные годы у меня не было так называемого призвания. Поначалу думал идти в архитектурный институт, даже занимался у них в кружке — рисовал. Потом стал смотреть, куда одноклассники идут, с одним из них, за компанию, решил поступить на химфак. Заявления в то время принимали в круглом зале в здании МГУ на Моховой (был такой зал, не знаю, что в нем сейчас). Там стояли столики разных факультетов, и на химфак была довольно большая очередь. Я говорю приятелю: «Пойдем пока посмотрим факультет». И первая же дверь, которую мы открыли на химфаке, оказалась в сероводородную комнату. Совершенно случайно. Я сказал: «Нет, ты как хочешь... Чтобы я пять лет нюхал такую вонь?» Мы вернулись в круглый зал, я посмотрел, где самая короткая очередь, — и подал на биофак. Вот так я стал биологом. А поскольку у меня была золотая медаль, мне не надо было суетиться — в то время с медалью принимали автоматом, особенно мальчиков.

Е. Г. Это какой год?

Д. С. Сороквосьмой. Сразу после сессии... Нет! Перед сессией ВАСХНИЛ**. Сессия была в августе, а зачислили нас в июне. Когда курс был уже набран, объявили дополнительный набор, его называли мичуринским. Слышали?

* Елена Анатольевна Гороховская — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Института истории естествознания и техники РАН. Запись и расшифровка И. В. Хвостовой. (Разговор происходит дома у Д. С. 12 октября 2006.)

** Августовская сессия ВАСХНИЛ 1948 г. — расширенное заседание Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук, организованное Т. Д. Лысенко и его сторонниками. Постановление, принятое на сессии, имело крайне негативные последствия для развития биологических исследований в СССР.

Е. Г. Краем уха.

Д. С. Сразу вслед за сессией ВАСХНИЛ биофак прошерстили. Полетели декан, часть профессоров — те, кто в июне нас принимали. Их заменили людьми Лысенко, и уже набранный курс пополнили новыми студентами — как бы из народа. На самом деле в этот мичуринский набор попали такие же ребята, как мы. Где взять других? Просто с них брали обещание, что они будут заниматься мичуринской генетикой.

Запись идет? Вы довольны? Вам это надо?

Е. Г. Мне всё надо! Мне это очень интересно.

Д. С. По кафедрам нас распределяли после второго курса. Кафедра физиологии была из самых престижных. Ну, прежде всего потому, что она уцелела после разгрома биофака — нам это старшекурсники все-таки объяснили. Много позже мы поняли, что она уцелела благодаря Коштоянцу*. Наверное, он сильнее других ощущал опасность. Не то чтобы совсем не реагировал на сессию ВАСХНИЛ, совсем не реагировать было нельзя. Но он придумал вот что — лекции по физиологии сельскохозяйственных животных. Их стал читать Алексей Давидович Синешёков**, очень симпатичный и знающий человек. Никому во вред они пойти не могли, одна польза. В то же время это было жестом: вот, мол, кафедра делает поворот от лягушек к народному хозяйству.

Е. Г. Коштоянц возглавлял кафедру?

Д. С. Да, Хачатур Сергеевич возглавлял ее с довоенных лет. И я подал заявление на кафедру физиологии. Я говорю «я», но в действительности это были «мы». Потому что на биофаке я сразу подружился с одним однокурсником, Валерием Шатерниковым. Мы с Вале́й были неразлучники. А фамилия Шатерников многое значила для Коштоянца. У Ивана Михайловича Сеченова — отца русской физиологии, которого Коштоянц очень чтил, был любимый ученик, Михаил Николаевич Шатерников. Валя приходился ему внучатым племянником. Коштоянцу было лестно занять студента с такой фамилией. Заодно с Вале́й туда попал и я. *(Смеется.)* Так я стал физиологом.

Знаете, меня всё время куда-то пассивно несло. У меня не было никакого внутреннего порыва, чем ни займусь — мне всё интересно. Так устроен. В неясных ситуациях бросаю монетку — как она скажет, так и сделаю. И никаких терзаний.

Потом мы стали брать курсовые работы. На кафедре было три главных фигуры: Коштоянц и два доцента, Марк Викторович Кирзон и Михаил Егорович Удельнов. Вы, наверно, ни того, ни другого не застали.

Е. Г. К сожалению, поскольку я не физиолог...

* Хачатур Седракович (Сергеевич) Коштоянц (1900–1961) — физиолог, член-корреспондент АН СССР.

** Алексей Давидович Синешёков (1904–1974) — физиолог, академик ВАСХНИЛ.

Д. С. Ну, в общем, я выбрал Кирзона. Меня прельщало его величественное грассирование. На лекциях он подавал себя ведущим физиологом планеты. Если кто-то где-то что-то открыл, он комментировал так: «Ах! Это же должен был сделать я!» И производил впечатление. Удельнов отличался другим, и студенты к нему тянулись совсем другие. Он вечно ездил с ними куда-то в леса, там они что-то варили на костре, охотились. Коштоянц ничем таким не выделялся и был самым неинтересным. Для дураков. А умных в то время еще не было. Ну вот. У Кирзона я проработал года два. Он меня пристроил к своей ученице, работавшей в Институте хирургии, я у нее учился выделять под микроскопом одиночное мышечное волокно. Через годы навыки тонкой ручной работы пригодились. К концу четвертого курса Кирзон меня уже разочаровал. В итоге руководителем моей дипломной темы стал Георгий Донатович Смирнов.

Е. Г. Это тоже кафедра физиологии животных?

Д. С. Это академическая лаборатория Коштоянца, Смирнов в ней был его заместителем. Мы же ходили на семинары — послушать, кто что говорит, а Смирнов на семинарах выделялся. Он был начитанный, эрудированный человек и очень острый полемист. Поэтому, можно сказать, я и попросился к нему на диплом. К тому времени я созрел до понимания, что работать надо с Коштоянцем, то есть с кем-то из его непосредственных сотрудников. Смирнов виделся мне оптимальным вариантом. Чуть позже я узнал, что одновременно Смирнов работал в отделе науки ЦК. И был как-то связан с «Правдой». Однажды... Ну, детали неважны. Короче говоря, Георгий Донатович Смирнов выступил в печати в качестве главного борца с этологией.

Е. Г. Значит, это его знаменитую статью 52-го года я читала?!

Д. С. Вы с ней знакомы, да? Статья была направлена против Коштоянца, но его имя не называлось. Коштоянц тогда серьезно увлекся спонтанными проявлениями поведенческих актов, и Смирнов ласково предупреждал его, что такие увлечения до добра не доведут. Нерелефторное поведение попадает этологией, а где этология, там отход от линии партии. Не знаю, ту ли статью вы имеете в виду.

Е. Г. Она была в «Журнале высшей нервной деятельности».

Д. С. У него еще в «Правде» была статья. Может, я что-то путаю. Я только помню, что все говорили: порядочные люди так не поступают. Выступить против своего же шефа, да еще на партийном уровне...

Я, можно сказать, слегка влип с руководителем, но мне невероятно повезло. В это время лаборантом Смирнова был Леша Бызов, сам недавний студент. Вы знаете Алексея Леонтьевича, он вскоре стал лидером московской электрофизиологии. Практически моими дипломными экспериментами руководил Бызов. Как раз в это время он, не будучи даже кандидатом наук, набирал материал для докторской диссертации Смирнова, который, как вы-

яснилось, экспериментатор никакой. Я получил близкую тему — посмотреть на лягушке, как меняются ответы изолированного мозга на сигналы из глаза при блокировании сульфгидрильных групп. Сульфгидрильными группами были тогда озадачены многие сотрудники Коштоянца, через несколько лет эти поиски увенчались крупным открытием — Тигран Турпаев выделил холинорецептор. Первое в мировой науке выделение рецепторного белка.

Моя дипломная работа получилась так себе, но я многому научился у Бызова, он блестящий методист. Но и у Смирнова было чему научиться. Он доверил мне перевести с английского половину книги о зрительной рецепции, другую половину переводил Бызов. Смирнов был отличным редактором, он нас безжалостно тыкал носом в огрехи перевода, эти уроки пошли на пользу.

После защиты диплома меня оставили при кафедре аспирантом. У Коштоянца было много аспирантов — свои, иностранцы, на кафедре, в академии. Он с нами не возился. Давал общую идею — а дальше как хочешь, выплывай сам. Иногда звал нас к себе в кабинет пить чай и там делился новостями. Часто новости касались работ английских зоологов, с которыми Коштоянц завел опасную дружбу: они показывали на своих беспозвоночных объектах, что поведенческие акты бывают подобны биениям сердца — проявляются самопроизвольно, без всякого внешнего стимула. Взять хоть локомоторные биения колокола медузы — там это абсолютно наглядно.

Эти эмпирические, в общем, наблюдения лили воду на мельницу этологических идей Лоренца — Тинбергена*: нервная деятельность не рефлекторна. Сейчас мы относимся к этому спокойней. Не рефлекторна — вовсе не значит, что не адаптивна, беспричинна. Но тогда, в пятидесятых, мировая нейрофизиология всецело держалась на принципе «стимул — ответ», и эта антирефлекторная зоологическая самодеятельность многих тревожила. Недаром Смирнов почувствовал в ней идеологическую опасность.

И вот Коштоянц, которому здесь виделась большая перспектива, дает мне два поручения. Первое. Организовать студенческий практикум по сравнительной физиологии на Беломорской станции биофака. Причем не просто практикум, не какая попало физиология морских животных, а прицельно — спонтанные формы поведения морских беспозвоночных. Я отправился на ББС выискивать учебные задачи и довольно быстро стал возить туда студентов-физиологов на этот летний практикум. А чуть раньше, едва я поступил в аспирантуру, он дал мне диссертационную тему. Сформулировал ее туманно: на каком хотите объекте, каким хотите способом, но проверьте, зависит ли состояние мозга от количества импульсов, поступающих в него из органов чувств. Какое состояние? Решайте сами. Главное — от количества. Логика

* Конрад Лоренц (1903–1989) — австрийский зоолог. Николас Тинберген (1907–1988) — нидерландский зоолог. Основовоположники этологии, лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1973 г. совместно с К. фон Фришем.

простая: если не рефлекс, то — что? Гипотеза: наряду со специфической сенсорикой может иметь значение сенсорика неспецифическая. Просто подпитка мозга, общий тонус, активация — то, что позже стали связывать с ретикулярной формацией.

Я начал оперировать кошек — делать перерезку задних корешков спинного мозга.

Е. Г. Уже в аспирантуре?

Д. С. Уже в аспирантуре. И это было ужасно. Кошки у меня дохли, ничего не получалось. Спасли эмбриологи — подсказали идею простого эксперимента на амфибиях: оперировать зародышей и выращивать взрослых особей с разным количеством органов чувств. Скажем, один глаз, два глаза, три глаза, четыре глаза, ноль глаз. Уже некоторая шкала, да? Один вестибулярный орган, два, три, ни одного. На зародышах это делается легко. Оперируем, когда самого органа еще нет, есть только его закладка. У одного зародыша закладку вырезаем, к другому подсаживаем. Стал выращивать таких уродцев. За год до окончания моей аспирантуры на биофак приехал гость из Венгрии — Дьёрдь Секей, большой мастер эмбриональных операций. Его повесили, естественно, на меня, и это было хорошо, мы надолго подружились, а тогда он дал мне несколько дельных советов. Короче, кое-что стало получаться: количество органов чувств отчетливо влияло на проявления спонтанных и вызванных локомоторных актов.

Коштойаңц был этим утешен, ему же приходилось оправдываться перед защитниками рефлекса, считавшими себя защитниками диалектического материализма. Одновременно Коштойаңц искал причину поведенческих ритмов в биохимических циклах. Он был гений. У него смолоду, с начала 30-х годов, была нетривиальная, как бы умозрительная установка, которая оказалась правильной: нервная система — это устройство, выполненное биологическими средствами из подручного биологического материала. Искать понимание мозга в достижениях технической мысли — тупиковый путь. Декарт искал его в гидротехнических устройствах своего времени. На моем веку была телефонная станция, потом ее сменил компьютер, вот-вот кто-нибудь назовет Интернет, какое-то безумие.

Все-таки у Декарта действующим началом нервного управления был гипотетический эндогенный фактор, который накапливается в мозге и удерживается там заслонками. В качестве метафоры это годится и сегодня. По Декарту, когда внешний фактор давит на глаз или на другой чувствительный орган, давление хитроумно передается на заслонку, она приоткрывается, эндогенный фактор высвобождается и бежит по трубочке (нерву) к мышце, приводя ее в действие. Позднейшая физиология от представления Декарта отказалась — и зря, великий Декарт интуитивно понимал мозг лучше, чем легион его последователей, вооруженных электроизмерительными приборами. Пор-

ча началась, когда открыли животное электричество. Начиная с Гельмгольца, всё полетело в тартарары — нервную систему стали понимать как систему проводников электричества. Вот в рецепторе возникло возбуждение, оно побежало, побежало, побежало и к мышце прибежало. Проволочные мечтания стали хронической болезнью науки о мозге.

А правда лежит рядом, в биологическом субстрате. Самопроизвольность, спонтанность — это всё живая жизнь, один из очевидных признаков живого. Берем инфузорию, у нее ритмически бьются реснички, и для каждого биения не нужен внешний стимул. Вместе с тем ресничная локомоция управляема и адаптивна. Таково и управление локомоцией у высших животных, таков весь мозг. Но многие физиологи этого до сих пор не понимают, не чувствуют, хотя прошло полвека с тех пор, как нейроэтология стала предъявлять экспериментальные доказательства. Ужас, насколько это инертная наука — наука о мозге.

Так вот. Возвращаюсь к летнему практикуму. В ходе поиска учебных задач я сделал две находки для себя. Они оказались перспективными. Первая: у голожаберных моллюсков я нашел гигантские нервные клетки. Вторая находка: там есть такое животное — морской ангел, *Clione limacina*. Может быть, слышали? Крылоногий моллюск, стремительный хищник, наделенный крыльями.

Е. Г. Это всё на Белом море?

Д. С. На Белом море. И вот препарирую ангела и что вижу? — что крылышки продолжают махать. Отрезаю голову, хвост, туловище, тело — немного отдохнут и снова машут. Подарок природы. Им, чтобы махать, нужны лишь два крохотных шарика — нервные узелки, с которыми эти крылышки связаны нервами. То есть характерный для поведения локомоторный ритм сохраняется в сильно редуцированном препарате. Вы спрашиваете, как я пришел к этологии. А я практически уже в ней. Через четверть века, в середине 80-х, препарат морского ангела окажется идеальным для изучения клеточной основы спонтанного поведения, и это уже будет не этология, а нейроэтология — клеточный анализ центральных генераторов поведения.

Возвращаюсь в начало 60-х. Был такой биофизик Борис Николаевич Вепринцев — он потом надолго стал моим другом. Борис мучился с нервным волокном дождевого червя, пытался решать какие-то ионные задачи. Я ему рассказал про гигантские нейроны беломорских голожаберников, он завелся, мы отправились на Японское море, там нашли еще более крупные нервные клетки у голожаберника тритонии. С нашей подачи тритония стала популярным объектом сразу в Англии и Штатах. Весь киевский Институт физиологии, который занимался ионными механизмами мембраны, стал ездить на Японское море. А самое нужное сделал Грем Хойл*. Хойла знаете?

* Грехем (Грем) Хойл (1923–1985) — англо-американский нейрофизиолог.

Е. Г. В принципе знаю, конечно. Но не могу сказать, что очень хорошо.

Д. С. Хойла многие считают основателем нейроэтологии. У него и Коштоянца отношения родства — общее происхождение. Сейчас поясню. У Чарльза Дарвина был горячий последователь Антон Дорн. По настоянию Дарвина Дорн учредил в Неаполе морскую биологическую станцию. Взял туда молодого парня из какого-то немецкого университета и велел заниматься физиологией. Остепенившись, Иордан* учредил в Университете Утрехта первую в мире кафедру сравнительной физиологии, такой еще не было нигде. Коштоянц, подобно Петру Первому, приехал в Голландию стажироваться — и стал любимым учеником Иордана, тот даже стал учить русский язык. Они очень полюбили друг друга, Иордан дважды приезжал в Советский Союз — в 34-м, что ли, году. В общем, возник роман. Одновременно близким другом Коштоянца стал один из голландских студентов Иордана, Корнелиус Вирсма, который впоследствии перебрался в Штаты и стал там главной фигурой сравнительной нейрофизиологии — как в Советском Союзе Коштоянц. Хойл — ученик Вирсмы. Признаете Хойла родственником Коштоянца по Иордану?

Е. Г. Разумеется.

Д. С. Но дорожки двух школ разошлись — каждая унаследовала у Иордана свой лабораторный объект. Коштоянц привез из Утрехта виноградную улитку, а Вирсма раков-крабов. В результате у нас в Союзе — в Москве, Киеве, Ереване — предпочтительным модельным объектом стали моллюски, а в Штатах членистоногие. Грем Хойл, будучи учеником Вирсмы, доказывал словом и делом, что главным объектом нейроэтологии должны стать членистоногие. Идеи, объекты — всё передается из поколения в поколение. Это же всё живое, живая жизнь, понимаете?

Е. Г. Конечно! Коштоянц дружил с Хойлом?

Д. С. Не знаю. С Вирсмой он дружил до последнего дня. Знаете, в нейроэтологии есть такое важное понятие — командный нейрон, командный аксон. Было общее согласие, что автор — Вирсма, но в западной печати возникли споры: где и когда? Вирсма объяснил: да, это я, но не там, где вы ищите. Впервые идею командного нервного элемента я сформулировал в сборнике, посвященном моему другу Коштоянцу и опубликованном на русском языке.

Так вот, Хойл написал большую работу, в которой доказывал, что здание нейроэтологии следует возводить экспериментами на членистоногих. Они, дескать, оптимальный объект. Но когда он прочитал в журнале «Биофизика» нашу статью про гигантские нейроны тритонии, он бросил своих любимых насекомых и посадил на тритонию своего любимого аспиранта. У них на Тихоокеанском побережье есть биостанция Фрайди Харбор, тритония там оби-

* Герман Жак Иордан (1877–1943) — голландский физиолог.

тает в изобилии. И дальше этот аспирант Деннис Уиллоуз, по происхождению физик, сделал роскошную работу. Сегодня это классика, эти эксперименты легли в основу современного понимания мозга. Деннис на индивидуальных нейронах, клетка за клеткой, связь за связью, показал, как делается сложный поведенческий акт. У тритонии есть враг, некая морская звезда, и когда та ее касается, происходит высвобождение четко координированной защитной моторики. Всё по Лоренцу. Следуют, один за другим, резкие изгибы тела, они отбрасывают тритонию подальше от звезды и тут же прекращаются. Так же внезапно прекращаются, как начались. Этот поведенческий акт, *escape swim*, теперь очень знаменит, ему посвящены исследования нескольких лабораторий, уже многолетние, а началось с экспериментов Денниса, с его и Хойла публикаций 67-го года. Всю последовательность координированных моторных команд можно извлечь из полностью изолированного мозга. Никаких сигналов с периферии, никаких рефлексов, забудьте о них, не морочьте себе голову. Короче, пошла реальная нейроэтология, то есть нейрофизиология, ориентированная на центральные поведенческие программы. Такая очень нетрадиционная нейрофизиология, прежняя была рефлекторной.

Е. Г. Если не считать Хольста*.

Д. С. Может быть. Чего не знаю, того не знаю.

Е. Г. Немцы считают, что основателем новой нейрофизиологии был Эрих фон Хольст. Вы, наверно, знаете, что он — близкий друг Лоренца, они вместе основали институт в Зеевизене...

Д. С. Нет, я этого не знал...

Е. Г. ...И благодаря Эриху фон Хольсту Лоренц отказался от рефлекторной теории. Он до последнего держался за нее, чтобы не делать уступок витализму. В 36-м году, уже после своей знаменитой статьи «Компаньон в мире птиц», где были уже почти все этологические идеи, Лоренц делал доклад, а Хольст слушал. Он сидел (это по воспоминаниям) рядом с женой Лоренца и говорил: «Хорошо, хорошо». А когда тот дошел до того, что это можно все-таки попытаться вписать в рефлекторную теорию, Хольст воскликнул: «Идиот!» И тогда же буквально за десять минут, как рассказывает Лоренц, переубедил его.

Д. С. Я знал, что поначалу Лоренц придерживался общепринятой доктрины. Но не знал, что отход от нее ускорил Хольст. На самом деле я не историк, понимаете. Мне это понадобилось по ходу работы. Столкнулся с самопроизвольными движениями, порылся в литературе и понял, что антирефлекторные гнезда стихийно возникали в самых разных местах: немецкая школа, английские зоологи, американские эмбриологи.

Но у Лоренца больше чем спонтанность.

* Эрих фон Хольст (1908—1962) — немецкий зоолог и физиолог.

Е. Г. Конечно! Он на основе собственных наблюдений выдвинул собственную гипотезу. Ничего этого у Хольста не было. Хольст был тогда молодым, мало кому известным. Он не был мэтром. Просто Хольст объяснил Лоренцу, от какой печки надо танцевать. Аккумуляция специфической энергии — это термин Лоренца, но он основан на терминологии, которая уже была у Хольста.

Д. С. Ну да, серьезные люди всегда стараются использовать слова, которые уже существуют в науке. Придумывать новые понятия считается дурным тоном. Так или иначе, основные положения этологии теперь хорошо объясняются в понятиях нейрофизиологии. Никаких внутренних противоречий, напротив — полная гармония. Сейчас любое поведение можно, в принципе, расписать по клеткам и по молекулам.

Е. Г. Это замечательно — то, как этология смыкается с молекулярной биологией. Фантастически! Я не очень в этом разбираюсь, молекулярные подходы привлекают меня из-за моего интереса к теоретической биологии, к философии. Я буду еще смотреть и ваши лекции, и ваш доклад у Кости Анохина*. В своей работе по истории этологии я взяла за основу модель моего любимого Томаса Куна. Слышали про его книгу «Структура научных революций»?

Д. С. Ну как! Любимая книга была когда-то.

Е. Г. Ой! У меня она тоже любимая.

Д. С. Совсем недавно... Где-то я лекцию читал... А! — в Казани. Мне дали на конференции заглавный доклад. И я начал с того, что не рассчитываю на то, что большинство здесь присутствующих поймет, о чем я говорю. Просто потому, что это люди со сложившимися взглядами, их уже не переделать. Но я рассчитываю на студентов, у них мозги свободные, и я по опыту знаю, что им объяснить легче.

Е. Г. Лихо!

Д. С. То есть озвучил эту куновскую идею: я вас всех уважаю, но вы всё равно ничего не поймете (*смеется*). Немного самодовольно, горделиво, но...

Е. Г. Но искренне.

Д. С. Но искренне.

Е. Г. Я попыталась описать рождение этологии по Куну — как научную революцию.

Д. С. У вас с собой нет этой вашей книжки**?

Е. Г. Была мысль ее принести, но потом я подумала, ну чего я буду...

Д. С. Нет, мне интересно. Я хоть и не историк, но с поползновениями.

* Константин Владимирович Анохин (род. 1957) — нейробиолог, член-корреспондент РАН и РАМН (внук П. К. Анохина, см. ниже). Доклад Д. А. Сахарова «Уроки малых сетей» на семинаре под руководством К. В. Анохина состоялся 23.03.2004.

** Горюховская Е. Этология: рождение научной дисциплины. СПб.: Алетей, 2001.

Е. Г. Тогда в следующий раз принесу. Потому что, боюсь, у меня будут вопросы, когда я освоюсь с тем, что от вас услышала. Меня отдельно интересует личность Лоренца. Я работала в нашем военном архиве, когда он стал доступен без допуска.

Д. С. А что там, в военном?

Е. Г. Лоренц был у нас в плену.

Д. С. Да, я знаю.

Е. Г. И он написал во время плена...

Д. С. Это я знаю. Его «русская книга» у нас, что ли?

Е. Г. Да!

Д. С. Да?!

Е. Г. В том-то и дело.

Д. С. А как же он ее вывез?

Е. Г. Ну, это вообще фантастика! Он в нобелевской речи со слезами на глазах про это рассказывал. Это было чудо, которое для меня необъяснимо.

Д. С. Ему потакал какой-то наш офицер, да?

Е. Г. Да. Начальник лагеря в Красногорске для привилегированных, для антифашистов. Он Лоренца очень почитал. Пребывание Лоренца в наших лагерях — это вообще отдельная история. Он большую часть плена пробыл в Армении...

Д. С. Да, я знал, что где-то на Кавказе, что он даже какие-то наблюдения делал в природе.

Е. Г. Да, да. И писал книгу в основном там. Писал на обрывках от цементных мешков, то чернилами, то марганцовкой. А когда его отпустили домой, он попросил разрешения ее вывезти. Это, конечно, нахальная была просьба. Ему сказали: «Вы должны перепечатать на машинке, мы ее отправим цензору, а там посмотрим». И вот его земляки австрийцы уезжают на родину, он с тоской их провожает, но решает не ехать. Его переправляют в подмосковный Красногорск. Дают комнату, машинку. И он всё перепечатал.

Д. С. Какая гуманная власть была.

Е. Г. Да, очень гуманная. Ну, там целая история. Если вас это интересует, у меня есть большая статья в «Вопросах истории естествознания»*.

Д. С. Конечно, очень!

Е. Г. Это можно как приключение читать. Лоренц был легендарной личностью, он имел огромный авторитет в лагерях для военнопленных. Как мне сказали, книгу он перепечатал в трех экземплярах. В архиве — только два. Это для меня загадка. Лоренц был в переписке с каким-то нашим академиком. Сохранилось его письмо, по-немецки, от руки. Я расшифровала это пись-

* Горюховская Е. Жизнь в советском плену и две версии «Русской рукописи» Конрада Лоренца. URL: <http://www.ihst.ru/projects/sohist/papers/viet/2002/3/529-559.pdf>

мо. Он пишет: «Уважаемый герр академик! Наверняка благодаря вашему содействию меня перевели в Красногорск. Я здесь перепечатал свою рукопись. Я сегодня уезжаю и хочу, чтобы вам передали экземпляр рукописи». Но, как я понимаю, ответа он не получал. Кто этот академик? У меня была мысль об Орбели*, и многие мне говорили, что, скорее всего, это — Орбели. Это еще одна загадка.

Д. С. Орбели мог быть, конечно. Мало того что он был очень авторитетный физиолог, он был еще и генерал.

Е. Г. А один экземпляр отправили цензору. Ни ответа ни привета. Но ведь Лоренцу домой хочется. И тут начальник лагеря его вызывает и говорит: «Хорошо, берите рукопись». Вызывает начальника конвоя: «Вот этот человек берет с собой рукопись, его не обыскивать». Я потом уже узнала, как их всех шмонали, они не могли вывезти ни клочка бумаги. А ему разрешили. Начальник лагеря говорит: «Вы можете дать мне честное слово, что там только наука и никакой политики?» Лоренц всё это рассказал, когда получал Нобелевскую премию. Невозможно, говорил он, представить, чтобы один другому — в такой ситуации — поверил на честное слово. Короче, Лоренц увез из лагеря рукопись, она была опубликована в 92-м году — уже после смерти Лоренца. И у меня возникла мысль: а нет ли разницы между ней и оставшимся у нас машинописным текстом?

Д. С. Он, наверное, правил, перепечатывая?

Е. Г. Нет, он не просто правил. Он делал другой вариант. Я сравнила оба текста и нашла много различий в самых интересных местах. То есть фактически это — другая версия. Я считаю, что мне повезло с открытием.

Д. С. Он мог что-то дополнять...

Е. Г. Да, да!

Д. С. Но вот такое, чтобы он намеренно скрыл что-то, что было в рукописной версии, — есть такое?

Е. Г. Вы знаете, я, конечно, не всё еще досмотрела. Но могу уверенно сказать, что если он что-то выбрасывал или добавлял — то чисто идеологически. Просто развивал свои мысли. Он считал, что это будет большая книга, и потом много с ней работал, она была материалом для его дальнейших работ. Например, анализирую «Введение». В рукописном тексте оно мало посвящено человеку, хотя Лоренц всегда потом говорил, что его конечная цель — научный подход к изучению поведения человека. А в машинописном варианте (это я подробно, всё-всё до капельки смотрела) эта вводная часть развернута, про человека написано много, различия очень сильные. На эту тему у меня есть статья — и про пребывание Лоренца в плену, и про эти различия. [См. <http://ethology.ru/persons/?id=45>]

* Леон Абгарович Орбели (1882–1958) — физиолог, академик.

Могу вам сказать, что работа историка науки сравнима с работой детектива. Когда я вытаскивала всякие открытия из документов, которые касались личного дела Лоренца, например... И вообще, когда пытаешься что-то понять, то тянешь за разные хвостики. Иной раз единственное слово может привести к неожиданным выводам.

Д.С. Это я понимаю. Ведь и экспериментальные исследования имеют детективную компоненту. А уж история тем более. Кто, где, откуда возникла идея, как развивалась? Детектив. А когда в биографии вашего героя встречаются такие экзотические эпизоды... Хотя сценарий пиши. Да, здорово. Но мы ушли куда-то в сторону. От чего? Что я должен был вам рассказать?

Е.Г. Что вы нашли вот эти вещи...

Д.С. Если речь обо мне, то у меня возник большой перерыв, я ушел в сторону от физиологии — увлекся электронной микроскопией этих гигантских нервных клеток.

Е.Г. Это до диссертации?

Д.С. Нет, после, диссертацию я защитил в 57 году. А все эти находки на беспозвоночных, организация практикума и прочее — это происходило параллельно с работой по аспирантской теме, в летний сезон, что ли. И как-то одновременно я стал Коштоянцу как бы правой рукой. Он как раз в это время кончал работу над вторым томом «Основ сравнительной физиологии» — «Сравнительная физиология нервной системы». И ни много ни мало, доверил мне редактировать эту книгу, хотя я вообще под стол пешком ходил. Официально редактором числилась другая сотрудница, со степенью, но она этого не умела, и Коштоянц мне прямо поручил чистить текст. Выискивать описки, ошибки, находить дополнительные материалы, короче, редактировать. И тут же взял меня в журнал. Его назначили главным редактором «Журнала общей биологии», и он меня ввел в редколлегия ответственным секретарем. Ни в одном академическом журнале не было беспартийного ответственного секретаря (*смеется*), а он сказал: я только с Сахаровым хочу работать. Практически он себя освободил от многих бумажных обязанностей. Велел, чтобы я научился подделывать его подпись и подписывал неважные бумаги, он не любил тратить на них свое время. Это как бы формальная сторона. А главное — я стал разделять его убеждения. Проникся его взглядом на природу нервной системы, на значение самопроизвольности и самоорганизации. Прочувствовал его ироническое отношение к тому, как механизмы мозга описаны в руководствах. Он прямо не говорил, что вся эта электрическая идеология — мура, всё неправда. Осторожничал. Но я чувствовал, что он всё время ищет альтернативные подходы. В основном — в биохимии. К чему в конечном счете всё и пришло.

Е.Г. Правда.

Д.С. Я думаю, что в конце 50-х никто в мировой науке не смотрел так далеко вперед, как Коштоянц. Поэтому у нас была фора — у тех, кто рабо-

тал с ним. Мы многое успели сделать из того, что другие стали делать позже. А тритония зажила независимой жизнью. На ней, на ее спасительном отскоке от хищника были поняты фундаментальные вещи. Питер Геттинг, один из последователей Денниса Уиллоуза, нащупал подход к пониманию механизма, посредством которого центральная программа может перемениться, стать другой. Какие-то пионерные работы делались на этом объекте до самого недавнего времени.

А с ангелом вообще получилась роскошная история. В области управления движениями у нас в Москве была очень мощная группа — может быть, лучшая в мире. Это Григорий Николаевич Орловский, Марк Шик, Федя Северин, Юрий Ильич Аршавский, другие. Они многие годы работали на кошке. Вот Аршавский приходит ко мне и говорит: «Митя! Хотим перейти на систему попроще. Скажи, с какого боку подступиться к виноградной улитке, будем смотреть клеточные механизмы управления локомоцией». Я знал, что на виноградной улитке это делать невозможно — у нее локомоторные волны управляются нервным сплетением, замурованным в подошву, к нему не подобраться. Я говорю: «Ребята, есть оптимальный вариант — морской ангел. Покажу, как и что». Они начали работать и выдали совершенно изумительную серию, которая цитируется всем миром, стала классикой нейроэтологии. Работу на ангеле подхватили в Штатах, в Канаде, в общем, ангел тоже стал звездой. Я тут себя чувствую как бы героем. Когда на обложке *Nature* или *Science* появляется цветная фотография тритонии или ангела (несколько раз уже было такое), я радуюсь: это мой вклад. Я предложил этот объект мировой науке. Никто этого не помнит, но я горжусь (*смеется*). Так, ммм... По-моему, я всё рассказал, что вам было надо. Нет?

Е. Г. Нет, конечно. Это затравка. Я бы хотела немножко назад вернуться...

Д. С. А что касается моей кандидатской, в ней, конечно, много наивного...

Е. Г. Я не могу оценить там эмбриологию...

Д. С. Хотя я до сих пор думаю, что Лоренц не всегда адекватно переносил на человека то, что у него наблюдалось на животных. Помню, на защите я слегка ковырнул его за это, как бы покритиковал с высоты своих аспирантских позиций, — и выступил, очень даже резко, Владимир Николаевич Беклемишев*. Он был оппонентом по другой защите — на том же Совете защищался мой однокурсник Леша Панов, энтомолог, Беклемишев был у него оппонент. И, услышав мои разговоры об этологии (а я несколько пренебрежительно говорил — ну, возрастное), Беклемишев выступил и, помню, серьезно щелкнул меня по носу, и это было, ну...

Е. Г. А в чем суть была? Защитил Лоренца?

* Владимир Николаевич Беклемишев (1890—1962) — зоолог, академик.

Д. С. Защитил Лоренца, да. Видимо, он хорошо был знаком со взглядами Лоренца. Я — тоже. Я в Ленинской читал книги Лоренца, они были доступны, это всё можно было прочитать.

Е. Г. Это же удивительно, что вы взяли тему для диссертации с таким подзаголовком*. Мне кажется, что в своей диссертации вы фактически (я понимаю, что это связано с Коштойнцем) защищаете этологию.

Д. С. Конечно, конечно. Я очень проникся. Я вроде как с критикой, но с позиции разделяющего человека...

Е. Г. Который какие-то моменты критикует, а не всё подряд отрицает.

Д. С. Когда мне Коштойнц давал эту тему — моторика и количество афферентации, — об этологии речи не шло. Мне пришлось влезть в нее по ходу работы.

Е. Г. Ах вот как!

Д. С. Да. Я полез в эмбриональную моторику — там всё самопроизвольно. Где еще примеры? Английские зоологи ссылаются на Лоренца. От них я по цепочке заинтересовался: а что там такое за этология? И когда стал писать диссертацию, ввел слово «этология» в название.

Я вам еще одну деталь скажу. Я сейчас вспомнил. Вы знаете, что на Павловской сессии** долбали по Петру Кузьмичу Анохину***. И после сессии сослали его в Рязань. Не то чтобы совсем отлучили от науки — дали кафедру, пусть работает. Но чтобы в Москве не отсвечивал. И тут же Коштойнц посылает меня и Шатерникова в Рязань. Как бы от студенческого кружка на родину Павлова, а на деле — дружеским сигналом Анохину. Велел пойти в мединститут, найти Анохина и передать ему письмо. Мы тогда были на 3-м курсе, несколько дней прожили в Рязани, ходили по музею Павлова, фотографировали. Потом, через несколько лет Анохин вспомнил об этом письме. Приехал этот венгр, Дьёрдь Секей, про которого я рассказывал. Между прочим, Секей стал потом знаменитостью, его везде цитируют как автора оригинальной реконструкции четырехтактного локомоторного генератора. Он в душе считал себя учеником Анохина — по ранним публикациям, когда Анохин занимался в Горьком перекрестным сшиванием нервов. Договорились, что Анохин его примет. Значит, это было в дни венгерского восстания, то есть осенью 56-го года, Анохина уже вернули в Москву. Ну вот. И я как со-

* Название кандидатской диссертации Д. А. Сахарова: «Закономерности онтогенетического формирования моторики амфибий (в связи с критическим анализом этологической концепции нервной деятельности)» (1957).

** Павловская сессия — сессия Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР, а также пленум президиума Академии медицинских наук СССР и правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров (проходили в 1950–51 гг.). В ходе сессий группу ученых (в т. ч. Орбели, Бериташвили, Анохина и др.) обвинили в отклонении от учения Павлова.

*** Петр Кузьмич Анохин (1898–1974) — физиолог, академик, создатель теории функциональных систем.

проводящее лицо привел Секея к Петру Кузьмичу. Он сразу вспомнил: вы ко мне приходили в Рязани! Угощал нас пирожными, пили чай. У меня есть фотография. Лет через двадцать Анохин пришел на мою докторскую защиту, сидел в самом последнем ряду, ничего не говорил. Он как раз тогда, в 74-м, начал проникаться химическими идеями Коштыянца, ему было интересно — я это точно знаю.

Е. Г. Но про этологию Анохин знал чуть ли не с конца 30-х годов, работы Эриха фон Хольста — точно знал. Мне Костя сказал.

Д. С. Очень может быть. Возможно, что при тех обстоятельствах он не мог публично говорить о том, что есть реальная альтернатива рефлекторной доктрине. Приходилось выбирать слова. Вот, например, как выступает Коштыянец на Павловской сессии? Оратор за оратором ругают Орбели, Анохина. А Коштыянец ругает Шеррингтона*. (*Смеются.*)

Е. Г. Кого-то надо было поругать.

Д. С. Да, нашел кого ругать. В самом деле, у Шеррингтона была идея, что мозг не имеет отношения к сознанию, и нет ничего дурного в том, чтобы ее оспорить. Коштыянец умел найти достойную линию поведения, оставаясь верным коммунистической партии. Он из каких-то низших слоев общества происходил и, если б не советская власть, никогда бы не получил высшего образования. А стал блестящим ученым. Я хорошо это понимаю, таких было много — тех, которые благодаря советской власти вышли из низов и стали крупными людьми, реализовали свои способности. Всё нормально.

Извините, может, я чайник поставлю? Вы какой пьете?

(*Уходит на кухню. Слышно мяуканье и голос Д. С.: «Я тебе потом дам, хо-роший».*)

Е. Г. То, что вы рассказываете о связях между людьми, о традициях учеников, — это здорово. О противостояниях. Вот Смирнов для меня темная фигура, совершенно. Я его не понимаю.

Д. С. Я тоже. Может, просто очень циничный был человек: думал одно, а...

Е. Г. Мне всё говорили, что личность неприятная.

Д. С. Да, Георгий Донатович был не самый приятный человек, но умный и эрудированный. Я даже не знаю, откуда он взялся. Где учился, какая у него школа — ничего не знаю. В 61-м, когда умер Коштыянец, Смирнов считал, что ему должны отдать академическую лабораторию Коштыянца: он замдиректора, он единственный доктор наук. Весь коллектив восстал. Все сказали: нет, хотим Турпаева. Так оно и случилось.

Е. Г. Еще про Беклемишева мне очень интересно. Я большая поклонница Беклемишева.

* Сэр Чарлз Скотт Шеррингтон (1857–1952) — британский физиолог, нейробиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1932 г. совместно с Э. Эдрианом.

Д. С. И я. Очень. Два тома его «Основ сравнительной анатомии беспозвоночных» — ничего подобного нет в мировой литературе. Есть английский перевод, но на Западе его некому читать, не хватает аппарата. Уникальный был человек.

Пойдемте тогда чаю выпьем? Мы можем там продолжать...

Е. Г. Простите, я не даю вам отдыха...

Д. С. Нет, ради бога! Это же мое любимое.

(Переходят на кухню. Там ждет кот.)

Е. Г. Как зовут зверя?

Д. С. Кесарь.

Е. Г. О! Какое имя!

(Д. С. предлагает чай и разные травы собственного сбора, мед с ярмарки и черничное варенье, подаренное соседкой. Пауза. Пьют чай.)

Е. Г. Пытаясь выяснить все эти моменты, связанные с этологией, я вышла на брошюру Бериташвили* 47-го года, где он излагает свою теорию спонтанного поведения. Вы знаете эту его работу?

Д. С. Если и читал, то очень давно. А теперь вряд ли найду, я почти всю свою физиологическую библиотеку отправил на Кропотовскую биостанцию.

Е. Г. Что меня поразило: он говорит, что нужна новая наука именно о поведении, и видно, что пишет об этом — независимо. Знали они с Коштойнцем друг друга? Общались?

Д. С. Конечно, они были знакомы. Но не могу сказать, что что-нибудь знаю об их отношениях.

У меня есть такая общая мысль, очень примитивная. Если исследователи имеют дело с одной и той же реальностью, если они вникают в нее, знают ее не по чьим-то описаниям, а непосредственно, чувственно, руками, — они неминуемо придут к близким выводам. Но пользуясь разными словами. Новой реальности всегда не хватает понятийного аппарата, приходится его придумывать. Потом оказывается, что имели в виду одно и то же, или похожее что-то, или разные стороны одного и того же. Так что ничего нет удивительного в том, что и Бериташвили, и другие физиологи, имеющие дело с нервной деятельностью, испытывали неудовлетворение от господства рефлексорной доктрины. Она должна раздражать человека, который, хотя бы на подсознательном уровне, понимает мозг.

Е. Г. В этой статье Бериташвили настолько стройно, настолько блестяще излагает... Правда, ему на Павловской сессии устроили разгром, так что он потом про спонтанность уже боялся заикаться.

* Иван Соломонович Бериташвили (Беритов) (1884—1974) — физиолог, академик. Основатель и руководитель физиологической школы в Грузии.

Д. С. Понимаете, была обстановка террора. Из-за возраста я ее не чувствовал, но люди постарше были ко всему готовы. У меня чувства опасности не было.

Е. Г. Почему? Даже до 53-го года?

Д. С. Как-то не успел, видимо. Хотя, вообще-то, я и 37-й помню. Мы, дети, играли в общем дворе и знали, когда чьи-то родители исчезали. Всё равно не успел проникнуться страхом. На биофаке в моей группе четырех девочек исключили из комсомола и из университета. Очень хороших девочек, я их любил. И мне казалось, что это абсолютное идиотство. Они дружили с мальчиками из геолого-разведочного, тех вообще арестовали. Я знал, чем они занимались. Они каждое воскресенье ходили в Опалиху, там у них была любимая полянка. Они на этой полянке, чтобы каждый раз не таскать, закапывали миски, ложки. И пели комсомольские песни. «Наш паровоз, вперед лети». Они себя считали хорошими комсомольцами, а таких, как я, — распутниками и неправильными, поэтому нас в свой кружок не звали. Так их обвинили в том, что у них тайное общество, что они готовят посадочную площадку для американских самолетов. Представляете, какой бред! И конечно, в это поверить было невозможно, это уже было за пределами, даже при моей наивности. Когда на собрании их исключали, я выступил (я был староста группы) и сказал: «Что вы! Это же ошибка! Они же очень хорошие!» и т. п. И я помню, как Рита Тимофеева, которая потом стала известным биохимиком, утащила меня в комнату комитета комсомола: «Митя! Ну что ты говоришь! Органы разобрáлись!» То есть она, наверное, свято верила в то, что органы разобрáлись.

Е. Г. Это Маргарита Яковлевна Тимофеева?

Д. С. Вы ее знаете?

Е. Г. Она была близким другом нашей семьи, так что я ее знаю с детства.

Д. С. Да. Рита была моим, можно сказать, кумиром. Она была старше на курс, а это всегда очень... И я ее любил и продолжаю любить. Но об этом нельзя судить просто так. Было ощущение, что — да, за теми, кого репрессировали, что-то есть, какая-то вина. Но так как я знаю, что за мной никакой вины нет, мне-то чего бояться? Наверно, это было присуще многим людям.

Е. Г. А Коштоянц? Он чувствовал себя свободным?

Д. С. Мне кажется, да.

Е. Г. К нему приезжали иностранные физиологи?

Д. С. Приезжали. Но вы знаете, этого вообще было мало.

Е. Г. Я понимаю, понимаю.

Д. С. Многие годы почти никого не пускали. В конце 50-х стало полегче. Хорошо помню, как приехал лорд Эдриан, президент Королевского общества*. Эдриан был первым, кто увидел и зарегистрировал нервные импульсы.

* Эдгар Дуглас Эдриан (1889—1977) — британский электрофизиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1932 г. совместно с Чарлзом Шеррингтоном.

У него это получилось на жуке-плавунце, так что плавунец вошел в историю физиологии. Они приехали вдвоем, Эдриан и Джон Гаддум, тоже неслабая фигура. С именем Гаддума связано открытие ключевого пептида физиологии боли. Коштоянц водил их по кафедре, а переводчиком был Володя Познер, он в то время был студентом нашей кафедры. И случился милый эпизод. Коштоянц привел гостей в нашу 337-ю аспирантскую комнату. Мы там уже сидели и ждали, все трое — Фан Тянь Ци, Гарик Паносян и я. Эдриан осмотрелся и вдруг увидел на стене свой портрет. Стремительно подбежал и провел пальцем по раме: пыль есть? То есть давно висит или повесили к его приходу? И очень был доволен, что пыли много! (*Смеются.*)

Е. Г. Здорово!

Д. С. Да, это здорово. Это просто красота. Такого не придумаешь.

Е. Г. А Коштоянц ездил куда-то?

Д. С. Ездил.

Е. Г. То есть его пускали.

Д. С. Его не просто пускали. Он был как бы делегирован развивать физиологию в Венгрии и Чехословакии. До того в этих странах физиология существовала только при врачебных вузах — прикладная. Про общую, сравнительную, тем более — эволюционную физиологию не имели понятия. Коштоянц два лета подряд устраивал в Тихани, на берегу Балатона, семинары для молодых физиологов из стран народной демократии, читал лекции, проводил практические занятия. Учиться приезжали чехи, румыны, больше всего было местных — венгров. И это оказалось результативно. Там же в Тихани возник молодой, я бы даже сказал — молодежный, академический институт, его директором стал Янош Шаланки, мой собрат по аспирантуре в МГУ. Янош привез в Тихань нескольких выпускников своего родного Дебреценского мединститута, и они с нашей помощью дружно взялись за спонтанные моторные ритмы моллюсков — за клеточную и химическую основу ритмического поведения.

Этого мало. Стараниями Яноша Шаланки институт стал местом, где забыли про железный занавес. В Тихани постоянно работали гости из Союза и одновременно туда приезжали поработать близкие по интересам немцы, англичане, американцы. Мы все передружились. Янош стал проводить регулярные симпозиумы по сравнительной нейробиологии, придавал им международный характер, сделал привлекательными и престижными. Он же придумал учинить международное общество по нейробиологии беспозвоночных, стал его президентом. В результате мы не чувствовали изолированности, какую тогда испытывали многие советские лаборатории. Контактam всячески помогало руководство нашего института. Но так не было везде, нам повезло.

Е. Г. Ваш институт — вы имеете в виду Институт биологии развития?

Д. С. Да, ИБР. Лаборатория Коштоянца после всяческих реорганизаций оказалась в нем. Вскоре после кончины Коштоянца институт совершил не-

большую хитрость — включил коштоянцевскую тему в межакадемические договоры с Югославией и с Венгрией. А раз тема включена, ее надо выполнять, надо каждый год отчитываться о выполнении. То есть проводить совместные исследования — ездить в гости, принимать гостей. Иностраннный отдел нашей Академии был этим очень недоволен, командировать всё время приходилось беспартийных, а то и лаборантов. Девочка кончила университет, числится лаборанткой. «Как! Лаборантка! А что она там будет делать?!» — «А у нас только она владеет этим методом...» И это работало, мы жили в мировом сообществе.

Е. Г. У меня постоянно возникает этот вопрос. Ведь наука едина. Как в те годы реально обеспечивалось единство советской и мировой науки? Какими механизмами?

Д. С. Да хоть те же тиханьские симпозиумы... Реальный механизм. Подходит человек и предлагает мне прислать кого-нибудь из молодых в его лабораторию. Именно так наладилось сотрудничество с немцами по химической основе социального поведения у сверчков. Там же, в Тихани, на симпозиуме, случилось замечательное предложение одного шведа. Этот швед, Рольф Элофссон, оказался влиятельным человеком, он под наш с ним совместный проект получил приличный грант от Королевской академии. А проект был по трансмиттер-специфическим нейронам, то есть по коштоянцевской тематике, которая Рольфу была изначально чужда. В девяностых годах ребята из нашей лаборатории постоянно работали у него в Лунде, это было здорово организовано.

Е. Г. Ну, это уже вегетарианские времена... А что-то, связанное с атмосферой после Павловской сессии, вы помните? Просто: как люди воспринимали, как вы воспринимали? Коштоянц со своей спонтанностью... Как он мог ею увлечься? Как мог себе это позволить?

Д. С. Павловская сессия — это я на втором, что ли, курсе учился. Или на третьем. Никак не воспринимал. То есть совершенно тупой был. Неразвитый, тупой человек. Двумя годами раньше была сессия ВАСХНИЛ — тоже не понимал, что происходит. Август, мы куда-то ехали отдыхать, прочитал про сессию в газете.

У меня есть стенографические отчеты обеих сессий, полезное чтение. Мне кажется, на Павловской про спонтанность никто не вспоминал. Видимо, идеи Лоренца до наших идеологов тогда еще не дошли. А вот медиаторам там досталось, их называли зловредным изобретением буржуазной науки. Было несколько очень жестких выступлений. Почему? Наверно, потому что медиаторами и их рецепторами занимался Гинецинский, который был заместителем Орбели, его правой рукой. То есть били по Гинецинскому, чтобы побольней ударить по Орбели. Так или иначе, на Павловской сессии медиаторы висели на волоске, их могли запретить в одночасье. Как тогда медиаторщики

выкрутились, я не знаю. Но в решении сессии про зловредность медиаторов ничего не было сказано. Я поступил в аспирантуру в 53-м — в год смерти Сталина. Мне кажется, что уже тогда Коштоянц чувствовал себя совершенно раскованным в этих делах...

Е. Г. А вот возвращаясь к истории неприятия этологии. Что вы знаете про Бирюкова*? Он выпустил целую серию статей, посвященных этологии.

Д. С. Я не могу сказать, что я их читал. Атмосфера вокруг меня была такая, что Бирюков — это неприлично.

Е. Г. Да. Это понятно.

Д. С. Помню, Коштоянц как-то сказал одну фразу. Он в конце 50-х начал тесно сотрудничать с венгерскими физиологами, потом и я тоже. А Бирюкова венгры выбрали своим академиком. Ну, было велено — и выбрали. И Коштоянц мне сказал: вот, наши соотечественники типа Бирюкова много здесь испортили, и теперь наше дело — это исправлять. Пусть венгры знают, что мы не все такие, как Бирюков. Я запомнил, это очень значительно прозвучало.

Е. Г. Бирюков громит этологию как идеалистическое направление. Но при этом он знает, о чем пишет.

Д. С. От общего цинизма, наверное. И карьеризма. Помню, у него была какая-то стремительная карьера. Его откуда-то вытащили, из Воронежа, что ли, и сразу в академики, и чуть ли не заставляли переголосовывать, чтобы его выбрать. Было несколько человек, которые пользовались такой известностью.

Е. Г. Бог с ними. А после кандидатской, в дальнейшем, вас собственно этология уже не интересовала?

Д. С. Ну почему же. Я считаю, что нейроэтология — это всего лишь реализация этологических представлений в нейрофизиологии, то есть придание нейрофизиологии теоретической основы. Та же этология, только изучаемая на уровне элементарных механизмов. Перенос разумных представлений о мозге из полевой зоологии в физиологический эксперимент.

Е. Г. Я с вами совершенно согласна. Эрих фон Хольст эту же линию разрабатывал, именно нейрофизиологическую.

Д. С. К сожалению, на Западе нейроэтология ушла слегка в сторону от линии Лоренц — Хойл. Там нейроэтологией стали называть клеточную физиологию органов чувств и постепенно вытеснили на обочину главное — центральные механизмы генерации. Я полевым зоологом никогда не был, у меня интерес к эндогенным генераторам развился в ходе изучения эмбриональной моторики.

Е. Г. Но вы дальше эти эмбриональные исследования уже не продолжали...

* Бирюков Дмитрий Андреевич (1904—1969) — физиолог, академик.

Д. С. Очень даже продолжал! После аспирантуры я всё время пытался вернуться к зародышам. Как формируется медиаторный химизм их нейронов? Как это согласуется с формированием поведения? Ничего толкового не получалось, пока ко мне в аспирантуру не пришла Лена Воронежская. Я ее посадил на совсем другую тему, но она как только увидела зародышей, так и влюбилась. Сделала прекрасную кандидатскую по ранним нейронам, создала новое направление в области нейрогенеза. Теперь Елена Евгеньевна уже доктор наук, мировая звезда, и по-прежнему окружена икринками. Нельзя сказать, что зародыши забыты.

Е. Г. Но вы за дальнейшими работами этологов следили?

Д. С. Частично. Априорно я допускаю, что этология может устареть и над ней вырастет нечто более совершенное, оно включит этологию в себя и предложит лучшее понимание. Иногда мне кажется, что такая новая универсальность может вырасти из представлений об устройстве центральных генераторов паттерна. Посмотрим. А пока основные представления этологии недурно объясняются нейроэтологами в понятиях нейрофизиологии. Полная гармония. И центральные программы, и высвобождение. Сейчас всякие такие вещи можно расписать по клеткам и по молекулам.

В нашей лаборатории, помимо клеточного анализа, возникло направление, которое ближе к классической этологии, к Лоренцу. Я говорю о Варе Дьяконовой, она занялась механизмами агрессивного поведения. Как агрессивное поведение соотносится с половым, с избегательным. Они же все взаимосвязаны и у разных животных регулируются одним и тем же набором молекул. Варя здорово продвинулась в понимании нейрохимической основы агрессии — дальше, чем ее зарубежные коллеги. Она тесно сотрудничает с замечательной этологической лабораторией, которую создал покойный Леонид Викторович Крушинский*.

Е. Г. Крушинский — какая фигура! В его лабораторию шли потоком материалы из Зеевизена. Он переписывался с Лоренцем, с Тинбергеном.

Д. С. Мне довелось читать книгу Лоренца об агрессии по экземпляру с дарственной надписью Крушинскому.

Е. Г. Вы с Крушинским обменивались идеями?

Д. С. Вы знаете, да. Я ему как-то рассказал о том, что думаю про устройство нейронных ансамблей. В это время готовился физиологический съезд, Крушинскому был поручен один из симпозиумов. И он предложил, чтобы я выступил на этом симпозиуме с докладом. Фактически я там впервые обнародовал идею, что нервная организация основана на том, что разные нейроны пользуются разными сигнальными молекулами. Этот доклад был давно, в восемьдесят третьем, что ли, году, позже я детальнее писал об этом статьи,

* Леонид Викторович Крушинский (1911–1984) — биолог, член-корреспондент АН СССР.

делал доклады. Но дебютировал благодаря Крушинскому. Я этой мысли держусь и сейчас. В идеальном нейронном ансамбле анатомическими связями можно пренебречь, всю упорядоченность внесет разнообразие сигнальных молекул. Такая у меня была и есть точка зрения, которая постепенно, как мне кажется, приобретает всё больше сторонников. Но очень медленно, очень медленно. Однако ни одного возражения нет. А в пользу этой точки зрения аргументы всё время нарастают. Так что всё, как мне кажется, стоит на правильном пути, и это в некотором смысле реализация тех химических идей, которые Коштойянци высказывал в самом общем виде: в мозге всё держится на химии, а электричество играет вспомогательную роль.

Е. Г. То, что вы говорите про Коштойянца, это очень здорово. И про то, как и куда вы от него пошли.

Д. С. Ничего неестественного, банальное саморазвитие науки. Никем и ничем не навязанное. Просто вдруг что-то находишь, и это кажется правильным.

Е. Г. Я сейчас пытаюсь создать архив Крушинского. Сохранилось кое-что из писем. Наверняка не всё.

Д. С. У меня дома лежат письма Иордана Коштойянцу.

Е. Г. Ооо!

Д. С. 32-го, что ли, или 34-го года.

Е. Г. Как интересно!

Д. С. Надеюсь, они когда-нибудь попадут в руки историка. Или кто-нибудь выбросит их на помойку.

Е. Г. Ни в коем случае. Если вы захотите их передать...

Д. С. Да, пора их отдать. Я всё время надеялся что-то написать на этой основе. Много чего надо написать или хотя бы дописать, особого оптимизма уже нет...

2007

Сигнальные молекулы и поведение. Сравнительная физиология

Дьяконова В. Е. В кн.: Мастер-класс для пантоподы.
2007. С. 107–111.

Когда мы учились в 10-м классе (520-й биологической школы), меня попросили однажды в качестве домашнего задания приготовить доклад по опиоидным пептидам. Эти вещества были открыты около десяти лет назад в мозге млекопитающих, и изучение их функций находилось тогда на переднем крае физиологических и медицинских исследований.

Я выяснила, что опиоидные пептиды, или опиоиды, вырабатываются определенными нервными клетками и, в свою очередь, влияют на другие клетки, имеющие опиатные рецепторы, т.е. определенные молекулярные структуры в мембране, которые узнают и связывают эти пептиды. Уже было известно, что опиоиды вызывают обезболивание и положительное подкрепление (чувство удовольствия), а опиатные рецепторы связывают также морфий и отвечают за его наркотические эффекты.

Через несколько лет, уже при подготовке диплома, я узнала о работе немецкого исследователя Нерешаймера 1903 года, в которой описывалось действие морфия на сократительный ответ ресничной инфузории *Stentor* (трубач). У трубача морфин вызывал поведенческий ответ, весьма сходный с обезболивающим действием опиатов у высших животных. В конце 80-х годов у инфузории нашли уже и настоящие опиатные рецепторы, описали внутриклеточные механизмы, обеспечивающие подавление сократительного ответа при действии опиатов.

Меня поразило тогда, что вещество воспринималось, в общем, одинаково одноклеточным организмом и человеком (конечно, с учетом различия сложности самих организмов, множества дополнительных функций в организме человека, не существующих у одноклеточного животного вообще). Значение вещества оценивалось сходно «крайними» представителями животного мира. Это случайное совпадение или мы в самом деле унаследовали свою реакцию на опиаты от фантастически далеких предков? Не является ли вообще «химия» универсальным языком, который используют и понимают одинаково все организмы — от простых до сложных?

Естественно, появилось желание узнать, как обстоят дела с опиоидной регуляцией у представителей других групп животных. Прежде всего у разных типов беспозвоночных. К 90-м годам опиатные рецепторы и опиоидные пептиды были обнаружены у представителей практически всех крупных таксономических групп беспозвоночных. Поиск литературы по их поведенческим эффектам и собственные эксперименты показали, что у всех исследованных беспозвоночных опиаты также подавляют защитное / болевое поведение, а их антагонисты, наоборот, усиливают ответ на «пугающие» или болевые стимулы. Такие эффекты наблюдали у пиявок (аннелиды), у наземных, морских, пресноводных гастропод (моллюски), у крабов (ракообразные), у представителей разных отрядов насекомых. У беспозвоночных были найдены условия, при которых происходит активация опиоидной системы и выброс эндогенных опиоидов. Как и у высших млекопитающих, это были разные виды стрессов и половое поведение. В этих условиях у животных наблюдалось снижение болевой чувствительности, или аналгезия. Аналгезия снималась введением опиатного антагониста налоксона.

У высших беспозвоночных — брюхоногих моллюсков, крабов и насекомых — были обнаружены и другие функции опиоидов, сходные с таковыми у млекопитающих, например участие в обучении, регуляция пищевого, полового поведения, общей активности. Стимуляцию опиоидергической зоны в мозге улитки можно использовать в качестве подкрепления в экспериментах с обучением так же, как и у высших животных. Так же, как и у высших животных, у улиток опиоидная система активируется во время любовных ласк и вызывает обезболивание.

А, например, у ручейника (личинка поденки) при подавлении опиоидной системы замедляется строительство домика. При этом животное двигается и работает не меньше, чем в норме. Оказалось, что дом строится медленно оттого, что ручейник с подавленной опиоидной системой «отбраковывает» и отбрасывает гораздо большее количество строительного материала. Можно предположить, что когда опиоидов не хватает, ручейнику всё, что он ни возьмет — «не нравится». Так же как и человеку при пониженном тоне опиоидной системы или в период наркотической абстиненции.

Некоторые формы поведения, контролируемые опиатными рецепторами, присущи не всем видам. К ним, помимо упомянутого строительства домика у ручейника, относится, например, межсамцовая агрессия — ритуальные или реальные драки самцов за лидерство. Это поведение может проявляться сходно у животных, крайне далеких друг от друга в систематическом отношении, и отсутствовать у видов, близких «драчунам». Мы не знаем, сохраняется ли оно в неактивном «спящем» виде в геноме животных, не демонстрирующих это поведение, или возникает каждый раз заново в разных группах животных. В такой ситуации тем более трудно себе представить, чтобы сохранились

и передались через гипотетического общего предка химические механизмы регуляции поведения. И тем не менее изучение действия опиатов на агрессивность самцов разного социального ранга у мыши и у сверчка выявило поразительное сходство.

Таким образом, оказалось, во-первых, что такая функция, как контроль за уровнем защитных реакций, появилась в эволюции очень рано и, по-видимому, имела адаптивный смысл уже для сравнительно просто организованных животных. Действительно, существуют ситуации, когда пассивные защитные реакции (или боль) мешают более важным для выживания программам поведения, тогда очень полезно иметь систему, способную эти реакции подавлять. Во-вторых, выяснилось, что не только трубач и млекопитающие, но и все исследованные беспозвоночные почему-то «выбрали» именно опиоидную систему для контроля за этой функцией. Это исходное сигнальное значение опиоидов могло стать основой для дивергентного развития их функций в эволюции. По-видимому, основные события в формировании функций опиоидной системы произошли еще у низших беспозвоночных, которые до сих пор остаются наименее изученными.

А как в отношении других сигнальных молекул? Можно ли считать, что, вообще, функции регуляторных веществ консервативны, т.е. сходны у всех животных, у которых эти вещества обнаруживаются?

Сейчас уже можно с уверенностью говорить о том, что судьба разных регуляторных систем в эволюции была различной. Для некоторых молекул четко прослеживается консервативность функции только в пределах одной или нескольких таксономических групп. Хорошим примером здесь может служить роль серотонина в организации пищевого поведения у разных моллюсков: у каждого исследованного вида серотонин, так же как и голод, активизирует свою видо-специфическую программу поиска пищи. Например, у фильтратора беззубки (из двустворок) это проявляется сначала в ускорении движений раковины, обеспечивающих закачку воды в фильтрующую систему, а затем в инициации локомоторной активности, предположительно направленной на поиски более обеспеченного пищей участка дна. У хищного морского ангела (из крылоногих) серотонин запускает специфическую комплексную программу охотничьего поведения. У пресноводного моллюска большого прудовика повышение синтеза серотонина, так же как и голод, вызывает активацию не только локомоции, но и исследовательского поведения. Такие прудовики в ответ на внезапное предъявление незнакомого объекта (камушка) не обходят его, а подползают и исследуют, касаясь губами и радулой. Все известные эффекты серотонина у моллюсков, не только поведенческие, но и метаболические, хорошо согласуются между собой и в целом обеспечивают пищедобывательное поведение. Сходные функции серотони-

на (повышение содержания во время голода, активация локомоции и пищепоискового поведения) обнаружены у пиявок.

Но вот в еще одном крупном таксоне беспозвоночных — у насекомых, практически все эффекты серотонина отличны и даже противоположны тем, что описаны для моллюсков и пиявок. Зато таким же, как серотонин у моллюсков, набором функций обладает другое вещество — октопамин. Почему? На этот вопрос пока нет ответа, существуют только гипотезы.

Похожую ситуацию наблюдали у позвоночных: серотониновая система, хорошо развитая у ланцетника, асцидии, миноги, катастрофически деградировала у низших рыб на фоне бурного развития катехоламиновой системы. Это было истолковано как коррелят перехода от древнего фильтрационного питания к челюстному. Что произошло при переходе к челюстному питанию, почему пришлось поменять звено химической регуляции — тоже пока неизвестно.

Иногда одна и та же регуляторная молекула в каждой крупной таксономической группе приобретает новую функцию. Например, пролактин, связанный с такой специфической функцией млекопитающих, как лактация, химически вовсе не был изобретен млекопитающими. Он есть и у других позвоночных, однако выполняет у них совсем другие функции. У рыб пролактин отвечает за осморегуляцию, у амфибий вызывает метаморфоз, у тетрапод стимулирует рост.

Приведенные примеры достаточно убедительно говорят о том, что химический язык пластичен и может существенно отличаться у разных групп животных. Опиоидные пептиды представляют пример удивительной и, по-видимому, не столь часто встречающейся консервативности функций сигнальной молекулы. Эта система хранит еще много загадок для сравнительных физиологов.

Идея о том, что язык химической сигнализации унаследован многоклеточными организмами от одноклеточных и универсален для разных систем организма, была впервые высказана уже более 50 лет назад Х. С. Коштойанцем. Тогда список известных сигнальных молекул был еще очень скромным. За прошедшее время открыто огромное количество регуляторных молекул, принадлежащих по химическому строению к совершенно разным классам веществ (пептиды, стероиды, модифицированные аминокислоты и нуклеотиды, производные жирных кислот, газы). Каждое новое открытое сигнальное вещество почти всегда оказывалось эволюционно «старым», т. е. обнаруживалось у представителей низших позвоночных и беспозвоночных.

Очевидно, что в ходе эволюции язык химической сигнализации тоже эволюционировал. Какие законы (или хотя бы закономерности) управляют функциональной эволюцией сигнальных молекул? Сохраняется ли донервное значение сигнальной молекулы у многоклеточных животных? Суще-

ствует ли связь между химической структурой и функцией? Была ли непрерывность в развитии и усложнении химического языка или он складывался, «собирался» в каждой таксономической группе независимо? На эти вопросы ищет ответы сравнительная физиология сигнальных систем.

Несколько слов следует сказать о методах, о том, как это изучают. Нормой для сравнительно-физиологических исследований стал комплексный подход. Поведенческие функции сигнальных молекул изучают в фармакологических опытах *in vivo*, когда животному вводят вещество и наблюдают за изменениями в поведении. Находят клетки, вырабатывающие данную сигнальную молекулу, изучают где, в каких отделах организма они расположены, в какие области происходит секреция вещества. В распоряжении морфологов сейчас два основных метода, позволяющих окрасить клетки, в которых присутствует определенное вещество: это иммуногистохимия (использование антител к нужной молекуле) и гибридизация *in situ*. Последняя позволяет выявить экспрессию гена, отвечающего за синтез данного вещества, или ферментов, участвующих в его синтезе. Этот метод является также количественным, он позволяет оценивать изменения в уровне экспрессии гена. В количественной оценке синтеза сигнальных молекул большую роль играют и химические методы — жидкостная хроматография и др.

У многих модельных беспозвоночных известны нейроны, отвечающие за то или иное поведение. В электрофизиологических экспериментах можно исследовать характер активности этих клеток. Для некоторых простых ритмических программ, например локомоции или жевания, найдены клеточные генераторы повторяющихся движений. Они состоят из последовательно работающих нейронов, выбрасывающих каждый свое сигнальное вещество. Клетки, входящие в состав таких генераторов, можно изолировать и высадить в культуру, в которой через определенное время они вновь объединяются в работающий генератор. Тогда свойства генератора можно изучать уже в изолированном виде, отдельно от сенсорных и двигательных отделов.

Методы молекулярной биологии позволяют изменять экспрессию генов, связанных с метаболизмом сигнальных молекул, и изучать последствия таких изменений. Эти методы разработаны пока только для небольшого числа видов — человека, мыши, дрозофилы и червя ценорабдидиса. Сейчас научная политика склоняется к тому, чтобы большинство исследований свести к изучению этих четырех видов, доступных для молекулярной биологии. Воплощение в жизнь такого подхода, конечно, означает ущемление сравнительных исследований. К счастью, отдельные герои продолжают создавать генные библиотеки для разных видов животных. И сравнительные физиологи им благодарны за это.

2013

От моторики к ментальности: о гипотезе Энн Грэйбил

Доклад на конференции «Когнитивная наука в Москве:
новые исследования»:

САХАРОВ Д. А. Генерация когнитивных паттернов как биологическая проблема // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди, 2013. С. 263–267.

С начала 1960-х гг. в нейроэтологии утвердилось представление о генераторе центрального паттерна (*central pattern generator*, CPG). Так называют нейронный ансамбль, способный эндогенно, без участия сенсорной и моторной периферии, создавать поведенческую программу — упорядоченную выходную активность, которая служит командой для мышц [1, 2]. В 1997 г. Энн Грэйбил ввела в научный оборот близкое по смыслу понятие «генератор когнитивного паттерна» (*cognitive pattern generator*, далее CogPG) и уподобила гипотетический CogPG реальному CPG [3]. Тем самым Грэйбил не только декларировала эндогенную (нерефлекторную) природу когнитивных феноменов, но и высказала, пусть в неявной форме, ключевое соображение об универсальности нейронного субстрата, вырабатывающего и высвобождающего выходные последовательности.

Полтора десятилетия — срок, вряд ли достаточный для того, чтобы нетривиальная идея была основательно усвоена профессиональным сообществом. Напомню, что и генераторы моторного паттерна, экспериментально доказанные более полувека назад [1], всё еще признаны лишь узким кругом специалистов; широкое признание означало бы решительную перестройку понятийного аппарата, восходящего к рефлекторным представлениям. Так или иначе, интерес к идее Грэйбил растет, о чем свидетельствуют материалы прошедшего осенью 2012 г. круглого стола, на котором среди иных предметов обсуждали CogPGs [4].

В этом сообщении я рассматриваю два вопроса. Первый: плодотворно ли видеть в CPGs прототип CogPG? (Ответ — да.) Второй: настолько ли хорошо изучены и поняты моторные CPGs, чтобы знания о механизме их функционирования можно было экстраполировать на генераторы когнитивных паттернов мозга человека? (Ответ — нет.)

Замечу, что исходно идея Грэйбил увидела свет в специальном медицинском журнале и касалась нарушений целенаправленных действий при шизоф-

рении, то есть частного случая ментальных расстройств. Филип Либерман, авторитетный специалист по эволюции речи, решительно настоял на том, что представление о CogPG приложимо к нормальной когнитивной сфере. Согласно Либерману,

...the local motor sequencing operations in the subcortical basal ganglia ... appear to be precursors for similar operations in cognitive domains. As we shall see, the basal ganglia can alter a motor act when circumstances dictate by switching from one “motor pattern generator” to another more appropriate one. During a thought process they can switch from one “cognitive pattern generator” to another [5].

Итак, плодотворно ли рассматривать CPGs как прототип CogPG? Психологи выражают сомнение (М. В. Фаликман в [4]). Для биолога здесь нет альтернативы. Неоспорима формула Теодосия Добжанского: “Nothing in biology makes sense except in the light of evolution”. С эволюционной точки зрения, CogPG может быть продуктом исторического развития CPG, никакого другого предшественника сравнительная нейрофизиология предложить не может. Существенно, что между хорошо изученными простыми моторными CPGs низших животных и еще не изученными CogPGs человека лежат, удовлетворяя принципу непрерывности, промежуточные структуры, доступные экспериментальному анализу на клеточном уровне. Особое внимание нейроэтологов привлекают сегодня центры вокализации мозга певчих птиц. Генерируемые этими CPGs вокальные последовательности имеют, подобно языку человека, иерархическую организацию и формируются в структурах, которые гомологичны речевым центрам нашего мозга [6–8]. Возможно, какие-то дополнительные знания об эволюционных предпосылках когнитивных функций человека может дать изучение «когнитивных феноменов» у объектов, связанных с нами общностью природных механизмов, — у пчелы [9], муравья [10], моллюска [11]. Вместе с тем очевидно, что занятия искусственными сетями и искусственным интеллектом, какими бы полезными они ни были сами по себе, не приблизят нас к пониманию механизмов естественного мозга.

Второй вопрос: достаточно ли хорошо изучены генераторы моторных паттернов? Сравнительные исследования CPGs ведутся широким фронтом. Особенно детально, на уровне индивидуальных идентифицируемых нейронов, описана организация и контекст-зависимая реорганизация CPGs у таких объектов нейроэтологии, как гастроподы [12, 13], пиявки [14, 15], ракообразные [16–18]. На хорошем нейронном уровне исследуются локомоторные CPGs низших позвоночных. В последние годы в понятиях CPGs переописаны моторные центры человека, эти знания широко используются клинической медициной. И все-таки, подводя предварительный итог, при-

ходится заключить, что фундаментальные механизмы функционирования CPGs остаются существенно не расшифрованными. Время для их экстраполяции в когнитивные науки, на мой взгляд, еще не наступило. Однако оно может наступить в обозримом будущем.

Какие пробелы нужно ликвидировать, чтобы придать знаниям о CPGs необходимую полноту? Назову несколько задач, решение которых вполне незрело.

Нас, работающих с паттерн-генерирующими сообществами нейронов, не покидает ощущение, что в основе организации ансамбля лежит способность нейронов к самоорганизации. Замечено, что предрасположенность к самосборке заложена в самом ассортименте нейронов, в их фенотипическом многообразии. Это касается как нейротрансмиттерного химизма (секреция и рецепция нейроактивных молекул), так и биофизики клеточной мембраны. Имеющийся опыт свидетельствует, в частности, о том, что функционирование CPG возможно только при наличии в его составе нейронов с разными, генетически детерминированными типами электрогенеза, на чем в упомянутой дискуссии настаивали Т. Л. Дьяконова и Ю. В. Панчин [4]. Однако механизм, посредством которого фенотипически разные нейроны «лепятся» друг к другу, формируя единый ансамбль, остается практически не изученным. Необходимо уделить этому специальное внимание.

По-прежнему актуальна проблема метастабильности CPGs, о чем уже говорилось на нашей первой конференции [19]. В условиях континуума нейроактивных составляющих межклеточной среды ансамбля — как возникает дискретизация, обеспечивающая ансамблю возможность выбора из ограниченного репертуара устойчивых состояний (например, выбор между локомоторными аллюрами)? Предварительные наброски свидетельствуют о важном значении уровня тонической активности трансмиссер-специфических входов [4], но полного понимания еще нет.

Далее. Кризис синаптической доктрины породил серию компромиссных умозрительных конструкций. *Synaptic transmission* отделяют перегородкой от *volume transmission*, сигнальные молекулы произвольно делят на нейротрансмиттеры и нейромодуляторы. Это вряд ли реалистично. Химические посредники работают во всем диапазоне расстояний и условий, одна и та же сигнальная молекула, действуя в CPG на множественные мишени, может вызывать самые разные эффекты — фазические, тонические, метаболические. Имеется очевидная необходимость в концептуализации этих знаний. Полезной может оказаться концентрация усилий на общих модельных объектах. К примеру, изучением буккального генератора, управляющего моторикой эффекторов пищевого поведения у улитки *Lymnaea stagnalis* (прудовик), занято несколько исследовательских групп, при этом наши английские коллеги описывают этот CPG в понятиях синапса [13], тогда как нам кажутся

предпочтительными альтернативные представления [2, 12]. Вот случай, когда валидность теоретических схем доступна предметной проверке.

Наконец, нужны реалистичные математические модели естественных нейронных ансамблей. Общепризнано, что CPGs всегда гетерохимичны. Но гетерохимизм нейронных популяций остается той стороной реальности, которой традиционно пренебрегают при математическом моделировании. Возможно, дело в том, что качественные различия между объектами (в нашем случае — транзиттерные различия между нейронами) плохо формализуются. Так или иначе, нужно что-то делать с этой сложностью, иначе теоретики будут по-прежнему топтаться на месте, подгоняя сообщества естественных нейронов под искусственные сети.

Литература

- [1] *Mulloney B., Smarandache C.* Fifty years of CPGs: two neuroethological papers that shaped the course of neuroscience // *Front. Behav. Neurosci.* 2010. Vol. 4. С. 45.
- [2] *Сахаров Д. А.* Биологический субстрат генерации поведенческих актов // *Журн. общ. биол.* 2012. Т. 73 (5). С. 334–348.
- [3] *Graybiel A. M.* The basal ganglia and *cognitive pattern generators*. *Schizophr. Bull.* 1997. Vol. 23. No. 3. P. 459–469.
- [4] *Балабан П. М., Воронцов Д. Д., Дьяконова В. Е., Дьяконова Т. Л., Захаров И. С., Коршунова Т. А., Орлов О. Ю., Павлова Г. А., Панчин Ю. В., Сахаров Д. А., Фаликман М. В.* Центральные генераторы паттерна (CPGs) // *Журн. высш. нерв. деят.* 2013. Т. 63. С. 520–541.
- [5] *Lieberman P.* *Toward an Evolutionary Biology of Language*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2006.
- [6] *Fee M. S., Scharff C.* The songbird as a model for the generation and learning of complex sequential behaviors. *ILAR Journal*. 2010. Vol. 51. No. 4. P. 362–377.
- [7] *Aronov D., Veit L., Goldberg J. H., Fee M. S.* Two distinct modes of forebrain circuit dynamics underlie temporal patterning in the vocalizations of young songbirds. *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. No. 45. P. 16353–16368.
- [8] *Sakata J. T., Vehrencamp S. L.* Integrating perspectives on vocal performance and consistency // *J. Exp. Biol.* 2012. Vol. 215. No. 2. P. 201–209.
- [9] *Menzel R.* The honeybee as a model for understanding the basis of cognition. *Nature Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13. P. 758–768.
- [10] *Резникова Ж. И.* Исследование орудийной деятельности как путь к интегральной оценке когнитивных возможностей животных // *Журн. общ. биол.* Т. 67. № 1. С. 3–22.
- [11] *Arshavsky Y. I.* Cellular and network properties in the functioning of the nervous system: from central pattern generators to cognition. *Brain Research Reviews*. 2003. Vol. 41. No. 2–3. P. 229–267.
- [12] *Дьяконова В. Е.* Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // *Журн. высш. нерв. деят.* 2012. Т. 62. № 6. С. 1–17.
- [13] *Benjamin P. R.* Distributed network organization underlying feeding behavior in the mollusc *Lymnaea* // *Neural Systems & Circuits*. 2012. Vol. 2. P. 4.

- [14] *Lamb D. G., Calabrese R. L.* Neural circuits controlling behavior and autonomic functions in medicinal leeches // *Neural Systems & Circuits*. 2011. Vol. 1. No. 1.
- [15] *Palmer C. R., Kristan W. B.* Contextual modulation of behavioral choice // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011. Vol. 21. No. 4. P. 520–526.
- [16] *Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System* / Ed. by R. M. Harris-Warrick, E. Marder, A. I. Selverston, M. Moulins. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- [17] *Hooper S. L., DiCaprio R. A.* Crustacean motor pattern generator networks. *Neurosignals*. 2004. Vol. 13. No. 1–2. P. 50–69.
- [18] *White R. S., Nusbaum M. P.* The same core rhythm generator underlies different rhythmic motor patterns // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. No. 32. P. 11484–11494.
- [19] *Сахаров Д. А.* Биология мозга накануне смены парадигм // *Когнитивная наука в Москве: новые исследования*. М.: Буки-Веди, 2011. С. 220–224.

2013

И были с нами ангелы морские...

САХАРОВ Д. А. Природа. 2013, № 2. С. 21–29.
(Номер тематический, он посвящен Белому морю).

Рассказ о месте Беломорской биологической станции МГУ (ББС) в моей научной работе я должен начать издалека. Ведь сегодня я на целую жизнь старше, чем был при своем первом появлении на ББС. Прошу, однако, принять во внимание, что наука жива контекстом. Таковы и мои беломорские страницы.

Ищите гениев дома

К концу первой четверти XX столетия во всей науке о мозге был один-единственный диссидент, утверждавший, что межклеточная сигнализация делается в нервной системе не электричеством (как уверенно считали его предшественники и современники), а нейроактивными молекулами. Звали этого человека Александром Филипповичем Самойловым.

Уже в 1924 г., задолго до будущих нобелевских лауреатов, он писал:

...будь то синапс Шеррингтона в центральной нервной системе, будь то граница между эфферентными нервными волокнами и эфферентными органами, мы поймем особенности передачи возбуждения — и потерю во времени, и односторонность передачи, и суммирование, и др. — если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество [1].

В основе этого понимания лежали собственные эксперименты Самойлова, вполне гениальные.

Читатель спросит: «При чем тут ББС»? Немного терпения. Я устанавливаю планку — даю понять, что речь пойдет о фундаментальных основах нейробиологии.

Прошла вторая четверть века, и в мировой науке уже появилось некоторое число физиологов, усвоивших правоту Самойлова. И в их невеликом сообществе тоже возник диссидент, который смотрел на предмет иначе, чем все остальные: они солидарно полагали, что нейроактивные молекулы Самойлова (медиаторы, а по современной терминологии — нейротрансмиттеры) изобретены природой специально для передачи нервных сигналов и потому могут находиться только в нервной системе (исключение делали для адреналовых желез, объясняя это тем, что они якобы возникли из опростившихся нервных узлов). Диссидент догадался, что все совсем не так. Согласно его гипотезе, медиаторы нервной системы выполняли регуляторные функции задолго до возникновения самой нервной системы и, следовательно, до появления потребности в трансляции ее сигналов. Эти регуляторные молекулы, утверждал диссидент, унаследованы нервной системой от донервных организмов.

Сейчас такие соображения кажутся банальными. Но кто-то должен был до них додуматься. Этим гением был Хачатур Сергеевич Коштоянц. Он говорил, что если мы хорошо поищем, то найдем нейротрансмиттерную химию у микробов и простейших, у низших беспозвоночных и даже на донервных стадиях развития у высокоорганизованных животных [2]. В самом деле — искали и нашли.

Спросят снова: при чем тут ББС? А при том, что искали не где-нибудь, а в Белом море, и первая находка случилась именно на ББС.

Догадка Коштоянца носила априорный характер — прямых подтверждений она долго не имела, хотя сотрудники Коштоянца были полны решимости доказать гипотезу шефа. И вот в конце 50-х гг. два его ученика, Геннадий Бузников и Борис Манухин, отправляются за счастьем на ББС. Оба недавно защитились, стали кандидатами наук, их руки развязаны, их головы настроены на поиск — пусть авантюрный, зато ничем не регламентированный.

Результат — недостающее знание добыто. Перебрав несколько перспективных моделей, молодые исследователи поймали счастье в развивающейся икре брюхоногих моллюсков. Оказалось, что классический нейротрансмиттер серотонин управляет моторикой зародышей на донервных стадиях развития (собственный серотонин появляется у них на стадии двух бластомеров).

В 1960 г. Бузников и Манухин публикуют свои первые результаты на родине, и Коштоянц, чуть помедлив, присоединяется к авторам столь важного сообщения, помещая английскую версию в одном из читаемых международных журналов [3].

Последствия внушительны. Бузников бросает свои прежние занятия, целиком отдается «донервным нейротрансмиттерам» и уже в 1967 г. посвящает им монографию; позже будет другая, вышедшая и в английском переводе [4]. К тому времени в образовавшийся прорыв дружно хлынула мировая наука,

и за Бузниковым закрепляется слава отца-основателя нового направления биологии.

И больше об этом ни слова!

А теперь вопрос задам я: при чем тут ББС? Найдете ли вы имена Бузникова и Манухина хотя бы на одной из 554 страниц книжищи*, посвященной юбилею биостанции [5]? Кто-нибудь из воспевателей биостанции слышал об их работе? Кому-нибудь это интересно?

ББС и наука — скорбная тема. Так это было, и вряд ли я скажу что-нибудь новое. Да и не хочется. Слишком многие люди пронесли через годы и десятилетия верность тем приоритетам, которые установил на ББС ее легендарный создатель и первый директор Николай Андреевич Перцов. А для него приоритетными были те виды деятельности, в которых он мог быть лидером и командиром. Наука к таковым не относилась.

«Ему было не до науки, — объясняет близкий друг Николая Андреевича профессор С. Э. Шноль. — И часть людей науки были с ним несовместимы... Ему было некстати, чтобы они занимались наукой в то время, когда он был занят другим основным делом. Это печальная часть истории, он сожалел об этом» [5: 258]. Еще бы не печальная. Любимчиками Перцова были те, кто у себя на кафедре в увлечении наукой особо замечены не были. А нам, «ученикам», давалось понять, что мы люди второго сорта. И всё, больше об этом ни слова.

Я приезжал тогда на ББС вместе с Бузниковым и Манухиным и могу засвидетельствовать, что в конечном счете наша память о беломорских сезонах конца 50-х окрашена светлыми тонами. Мы любили станцию, и по-своему любили самого Николая Андреевича, и вечерами были готовы петь под его руководящий аккордеон песни из его непрерываемого репертуара.

Вдруг, но не совсем

В отличие от моего друга и однокурсника Бузникова, ставшего благодаря ББС отцом-основателем целого направления современной науки, я в книге «Страна ББС» все-таки упомянут. Написали, что я сочинитель песен. И на том, как говорится, спасибо, хотя в этом качестве я на ББС никогда не приезжал.

А вот в моей научной жизни с ББС связано не просто многое — главное. Завидую тем, у кого первая встреча с Белым морем случилась на юной,

* Рецензию на книгу «Страна ББС» см.: Малахов В. В. Путешествие в прошлое или пролог к будущему? // Природа. 2010. № 6. С. 88–90.

впечатлительной стадии жизни. Его могучие чары наверняка повлияли на их формирование, на выбор профессиональных занятий. Через беломорские биостанции Московского, Санкт-Петербургского и Казанского университетов прошло нескольких поколений студентов — сотни, тысячи будущих биологов. Добавим студентов из других городов: в мои годы на ББС МГУ целыми группами приезжали на летнюю практику минчане и харьковчане. Не забудем продвинутых детей — биологический класс знаменитой московской школы, которая давно уже обзавелась собственной беломорской биостанцией. Эти дети потом становились самыми перспективными студентами университета и самыми продуктивными исследователями.

У меня сложилось иначе, профессиональные и любовные отношения с Белым морем возникли только после аспирантуры. Мне было уже под тридцать, я твердо знал (так мне тогда казалось), чем заниматься. Диплом выполнил на лягушке, диссертацию — на личинках амфибий, в ближайшем будущем собирался доделывать недоделанное, т. е. работать опять же на головастиках. И тут вдруг мой руководитель, профессор Хачатур Сергеевич Коштойаңц, предлагает мне немного перевести дух — съездить на ББС, отдохнуть, покопаться в морских беспозвоночных. Я съездил, и всё во мне переменилось.

Не совсем, однако, вдруг. Дело в том, что в те самые 1953–1956 гг., когда я был увлечен своими аспирантскими головастиками, Коштойаңц занимался не менее полезным делом — писал «Сравнительную физиологию нервной системы» [6]. Это уникальное сочинение мыслилось им не как обычный для книг такого рода обзор литературы, а как идеологический трактат, призванный радикально изменить взгляд читателя на нервную систему.

Со времен Декарта в науке о мозге безраздельно господствовали техногенные метафоры: мозг как устройство из трубок и клапанов, как переплетение непрерывающихся проводов, как монтажная схема, телефонная станция, голографическое устройство, компьютер и т. п. Коштойаңц первым в мировой науке предложил биогенную альтернативу: мозг как продукт развития до-нервных механизмов управления. И этот взгляд усвоили мы, его ученики [9].

В ходе работы над книгой Коштойаңц не на шутку увлекся свежими результатами нескольких английских беспозвоночников. Они дружно обнаружили у представителей самых разных групп (медуз, актиний, асцидий, полихет, еще кого-то) поведенческие акты, которые приводятся в действие не внешним стимулом, как положено рефлексу, а эндогенным пусковым механизмом — примерно так, как делается сердечный ритм. В глазах физиологического сообщества эта зоологическая самодеятельность выглядела неприличием и безграмотностью. Одно дело сердце, другое — мозг. Незыблемость рефлекторного принципа была освящена всем опытом и авторитетом мировой науки о нервной деятельности. Легкомыслие в этой сфере считалось

недопустимым. Никому ведь не придет в голову утверждать, что сознание беспричинно. А что такое сознание? Продукт нервной деятельности. А чем обеспечивается причинный характер нервной деятельности? Рефлексом. Нет рефлекса — нет причинности, чистый идеализм.

Коштойаңц рассуждал иначе. Наше сердце прекрасно приводит свой автоматизм в соответствие с меняющимися обстоятельствами, в разных условиях бьется по-разному. Почему сердцу можно, а нервной системе нельзя? Но озвучивать такие вопросы мой шеф не торопился — адаптировался к суровым обстоятельствам советской действительности. Между тем тучи сгущались. Один из сотрудников Коштойаңца, заодно служивший в отделе науки ЦК, опубликовал статью, где гневно изобличил английских зоологов-идеалистов. Это было предупреждение. Коштойаңц опасность сознавал и на словах осторожничал, но на деле всё сильнее увлекался эндогенными источниками моторной активности и всё настоятельней ориентировал своих сотрудников на их изучение.

Результаты моей диссертации подлили масла в огонь — не все личинки оказались сторонницами материалистической рефлекторной доктрины. Ее охотно разделяли личинки хвостатых амфибий: они до поры затаивались, а когда поблизости проплывал внешний стимул (например, циклоп или дафния), выдавали адекватный ответ — кидались на жертву с разинутой пастью. Однако головастики бесхвостых амфибий являли нехорошую склонность к идеализму. Подбирая ротиком со дна всякую всячину, они время от времени с отменной регулярностью переплывали на новое место, и эти локомоторные эпизоды возникали как-то сами по себе, спонтанно, никакого периодического стимула из внешнего мира головастики не получали.

Так что закулисным фоном моей беломорской командировки было актуальное для советской действительности противостояние между материализмом и идеализмом. А правильней сказать — извечное противостояние между твердолобостью догм и живостью нестандартных идей.

С той поры прошло более 50 лет — пора бы прийти в отчаяние, ведь подавляющая масса физиологов по-прежнему повязана рефлексом. Но не всё так печально. По большому счету техногенные представления о мозге загнаны в угол, ныне господствуют нейробиологические подходы к исследованию естественных механизмов управления — биохимические, молекулярные, короче, то самое, к чему одиноко призывал Коштойаңц. И мне не утомительно дивиться прозрениям своего великого шефа. Он по-прежнему, и через десятилетия после ухода из жизни, направляет тех, кто умеет слышать.

Но возвращаюсь к тем далеким дням, когда Коштойаңц предложил мне отдохнуть от диссертации и съездить на ББС. Он не связывал эту поездку с конкретным заданием, задача была размытой: присмотреться, сориентироваться. Нельзя ли использовать биостанцию для расширения кругозора сту-

дентов-физиологов? Нельзя ли проводить там часть Большого практикума, как это делают некоторые другие кафедры? А совсем хорошо будет, если я придумаю для этого практикума несколько учебных задачек. Разработанный мною на ББС практикум по сравнительной физиологии оказался всецело посвященным спонтанной моторике морских беспозвоночных. Как-то само собой всё получилось под лозунгом: к черту рефлексy!

Почему и для чего нейроны разные?

После первого же лета на ББС жизнь моя началась, можно сказать, с нуля. Организацией практикума дело не ограничилось, мне и в научных занятиях захотелось чего-то иного. Чего именно, я не знал, с новыми объектами еще не определился, но твердо понимал, что никакие головастики меня уже не соблазнят.

Через какое-то время я привез на ББС первую группу студентов-физиологов, положив этим начало летнему практикуму по сравнительной физиологии. Он стал традиционным, вошел в учебный план биофака. Занятия вел сам, но в 1962 г. в связи с кончиной Коштойнца мне пришлось перейти на работу в Академию наук, и мой беломорский практикум продолжился уже без меня.

На этом временно иссякла моя первая беломорская эпопея, возникшая с легкой руки Коштойнца и занявшая несколько рабочих сезонов. С той поры мне довелось поработать на нескольких биостанциях, повидать немало разных мест, как правило, прекрасных: острова Японского моря, Тихань на Балатоне, Котор на Адриатике, канадский университет на самом берегу Атлантического океана, островок у Тихоокеанского побережья США, где делают науку студенты и профессора из Сиэтла. В итоге — неистребимое чувство, что лучше Белого моря нет на свете места.

Полюбив беспозвоночных, я довольно долго искал себе занятие почти вслепую. Мне было интересно, почему нейроны разные: одни красятся так, другие иначе. Но с какого боку к этому подступиться, я не знал. На исходе 60-х ситуация разрешилась. Пришло понимание: клетки нервной системы не стали разными в процессе ее эволюции, они изначально были такими, еще до того, как объединились в систему. Нейротрансмиттерная специфичность нервных клеток консервативна, она сохраняется от вида к виду, от рода к роду — и далее. Гомология индивидуальных нейронов доказывается так же надежно, как гомология руки и птичьего крыла [7]. Возникла гипотеза множественного происхождения (полигении) нервных клеток [8]. Мозг предстал в новом свете.

За вопросом, почему нейроны разные, следовал еще один, не менее интригующий: для чего это нужно, зачем нейротрансмиттерное многообразие

нейронов представлено в любом ансамбле, умеющем чем-нибудь управлять? Ответ явился в середине 80-х: это нужно для избирательной адресации сигнала, т.е. для выполнения той функции, которую приписывают синапсам. Я предложил теоретическую альтернативу синаптической доктрине — не-синаптическое представление о механизме упорядоченности в деятельности нейронных ансамблей [9]. Синапсу нашлось место на другом конце теоретического диапазона. Задачи конкретизировались — пеструю нейробиологическую реальность нужно теперь размещать где-то между двумя крайностями, по сути дела двумя идеализациями. Забот достанет до конца моих дней.

Связаны ли эти факты моей рабочей биографии с ранними приездами на ББС? Несомненно. От приездов потянулись хвосты, и два из них мне особенно дороги.

Хвастовство хвостами

Часть I

Имя первому — тритония. Голожаберный моллюск, обладающий самыми крупными в природе нервными клетками, стал всемирной знаменитостью. Фотография тритонии красовалась на обложке самых престижных научных журналов, на этом слизи сделаны фундаментальные открытия, оказавшие влияние на развитие науки о мозге.

Знаток скажут: но ведь тритонии на ББС нет! А я и не утверждаю, что она водится в Белом море. Утверждаю я нечто иное: на ББС началась история восхождения тритонии. И началась она с того самого туманно сформулированного задания — придумать практикум по сравнительной физиологии. Чем реально я занимался, чтобы выполнить пожелание Коштова? Бродил по литорали, просиживал долгое время у аквариума, тыкал в зверя стеклянной палочкой, анатомировал. Какие-то мысли приходили в голову, иногда удавалось их реализовать в форме учебной разработки.

Знакомясь с беломорскими голожаберниками (*Nudibranchia*), я обратил внимание на странные симметричные образования. Яичники? Там и сям видны крупные, ярко окрашенные зрелые яйцеклетки, рядом незрелые, помельче. Или это не яйцеклетки, а капсулы каких-то паразитов? Я предпринял мацерацию и убедился, что «яйцеклетки» и «паразиты» в действительности — тела нервных клеток. По схемам из зоологических руководств тоже получалось, что образования, которым я, малограмотный, удивился, просто слившиеся воедино парные ганглии центральной нервной системы — мозг.

Даже не верилось, что нервные клетки могут быть такими большими. Но я знал по литературе, что нейрофизиолог Анжелика Арванитакис уже несколько лет работает в Марселе на гигантских нейронах средиземноморского

слизня *Aplysia* из группы *Tectibranchia*. Следовательно, мне крупно повезло — наткнулся на еще один случай гигантских нервных клеток у морских моллюсков [10]. Было очевидно, что такая особенность характерна далеко не для всех моллюсков. Для каких же? Гадать бессмысленно, надо просто воспользоваться везением. Берем находку на заметку: гигантские нейроны пока не нужны студенческому практикуму, но наверняка понадобятся нашим биофизикам. Ведь, в отличие от недоступной аплии, голожаберники — они свои, родные, отечественные.

Сделаю отступление и скажу, что теперь я мог бы ответить на вопрос, какие из моллюсков обладают этим нетривиальным признаком. Гигантские нейроны обнаружены только у представителей класса *Gastropoda* (брюхоногие), но не у всех подряд. В подклассе *Prosobranchia* (переднежаберные) гигантизма нейронов не наблюдали никогда. Зато в двух других подклассах — *Opisthobranchia* (заднежаберные) и *Pulmonata* (легочные) — крупные и гигантские нервные клетки имеются у всех видов (точнее, у всех проверенных видов).

И заднежаберные, и легочные произошли, по мнению зоологов, от переднежаберных. Судя по нервным клеткам, обе линии наследовали одному общему предку. Видимо, этот неведомый древний переднежаберник претерпел уникальную революцию (мутацию?) — обрел способность к тысячекратному увеличению нейрональной ядерной ДНК, вслед за чем и стал родоначальником двух процветающих групп.

В лаборатории моего товарища по работе цитолога В.Я. Бродского на наших препаратах тритонии и было впервые показано, что ядра особенно крупных нейронов отличаются фантастически высоким содержанием ДНК. Обладая им, нейрон может заменить множество мелких, диплоидных нервных клеток. И действительно, заднежаберные и легочные моллюски обходятся значительно меньшим числом центральных нейронов, чем переднежаберники. При этом поведение не упрощается. Как тут быть с известной догмой, согласно которой животное тем умнее, чем больше в его мозге нейронов?

Насколько мне известно, больше нигде в животном мире подобной революции мозга не происходило, и загадка гастропод до сих пор не получила объяснения. Какой роскошный, казалось бы, подарок молекулярщикам со стороны природы! Вникни, разберись! Но никто не вник, никто даже не попытался разобраться, во всей мировой науке не нашлось ни единого человека, проявившего интерес к молекулярной подоплеке гигантизма нейронов. Делать что-нибудь стадом эти молекулярщики всегда пожалуйста, а разглядеть уникальный шанс — некому.

Сравнив гигантские нейроны дендронота, эолидии, корифеллы и других беломорских голожаберников, я сделал естественное, даже, можно сказать, туповатое умозаключение: самыми крупными нейронами должен обладать

самый крупный голожаберник. Согласно зоологическим атласам, у нас самый крупный голожаберник — *Tritonia diomedea*, обитающая в Японском море (позже зоологи переименовали ее в *Tritonia diomedea*). Прекрасно! Японское море — советское море. Почему бы не отправиться туда поискать тритонию?

В этом авантюрном предприятии компанию мне составили Борис Николаевич Вепринцев и Игорь Викторович Крафтс, взявшие на себя самое трудное — оборудование. Надо было разобрать установки в их родном Институте биофизики, доставить два центнера железа во Владивосток, переправить оттуда на какой-нибудь остров (мы выбрали Путятин) и снова собрать на местном рыбоконсервном заводе или где-нибудь возле него. Ни Института биологии моря, ни морских биостанций у нас на Дальнем Востоке в ту пору еще не было.

Тритонию мы нашли. Результаты первичного микроэлектродного обследования ее сверхгигантских нейронов быстро опубликовали в журнале «Биофизика» [11].

Вепринцев немедленно пристроил нейроны тритонии к биофизике мембран. Ватаги пушинских и киевских биофизиков ринулись на остров Путятин.

Я в союзе с электронным микроскопистом В.Л. Боровягиным заиклился на чудесах цитологии, явленных новым объектом. Одним из итогов этих занятий стала книга «Ультраструктура гигантских нейронов тритонии», содержащая весьма занятные находки [12].

Но самый хищный глаз положили на тритонию американцы и англичане. Таковых было поначалу немного, но важно, что в это небольшое число входил главный стратег нейроэтологии Грэм Хойл. Нейроэтология — это наука о нейрональных механизмах поведенческих программ, в те годы она как раз нарождалась. Теоретически у Хойла всё уже было продумано, он знал, что делать, не мог только выбрать оптимальный объект. Раки? Насекомые? Наша статья появилась как нельзя кстати. Американцы сразу и без труда нашли тритонию на своей стороне Тихого океана (англичанам пришлось довольствоваться более мелким видом того же рода, который доступен у берегов Соединенного Королевства).

Результаты наших ультраструктурных и биофизических исследований на нейронах тритонии были интересными, полезными, но не более того. Результаты нейроэтологов оказались ошеломляющими.

Хойлу не так даже повезло с тритонией, как с аспирантом, которого он посадил на тритонию. Этого рослого парня, физика по первому образованию, звали Деннис Уиллоуз. Тритония демонстрировала самые разные движения, при этом Деннис так хитроумно закреплял ее мозг, что в его выбранные под микроскопом клетки можно было вводить микроэлектроды. Это выдающееся техническое достижение, до сих пор непревзойденное, принесло и выдающиеся научные результаты.

В сентябре 1967 г. на международном симпозиуме в Венгрии Уиллоуз сообщил, что ему удалось найти в мозге тритонии некий узнаваемый нейрон, возбуждение которого служит командой для нервной сети, генерирующей программу целостного поведенческого акта — «избегательного плавания» (*escape swim*). То есть достаточно возбудить один-единственный нейрон, и тритония, выдав стереотипную серию телодвижений, удерет от хищника [13].

Появилось фундаментальное представление об управлении поведением. Если его репертуар представлен набором унаследованных и приобретенных программ, а набору поведенческих программ соответствует в мозге набор нейрональных сетей, то управление поведением сводится к выбору нужного командного нейрона. Красиво и капитально.

Попутно замечу, что вообще-то тритония — не плавающий моллюск, в мирное время она только ползает, скользя подошвой по субстрату. Плавательный бросок тритония совершает исключительно при встрече со звездой, которая может ее съесть. Спасительная моторная программа — это стереотипная серия мощных чередующихся изгибов, благодаря которым тело бьет по воде, как плавник, отбрасывая потенциальную жертву подальше от хищницы-звезды. К слову, такую же реакцию на врага я наблюдал у дикой физы, заурядной улиточки наших пресноводных водоемов. Подобно тритонии, она на несколько секунд становится пловчихой, едва учует залятого врага — пиявку. Подозреваю, что *escape swim* физы генерируют нейроны, гомологичные тем, которые делают это у тритонии. Эволюция не любит разбрасываться толковыми нейронными ансамблями.

Спустя годы после замечательных демонстраций Уиллоуза среди его американских последователей появляется новая заметная фигура, Питер Геттинг. Он тоже исследует *escape swim* тритонии и тоже приходит к ошеломляющему заключению: те же самые нейроны, которые генерируют *escape swim*, приводят в действие еще одну поведенческую программу. Геттинг высказывает революционное предположение, что монтажная схема нейрональной сети способна перемонтироваться. Он связывает это с динамической изменчивостью нейронов, формирующих сеть, и приводит тому веские доказательства [14]. С подачи тритонии перестройка нейронных сетей становится модной главой в науке о мозге.

Вскоре молодой Геттинг выходит из строя (инсульт), и тут же работавшие с ним бодрые ребята начинают тянуть одеяло на себя. В частности, присваивают открытие Денниса (у них в Америке так принято). Для начала переименовывают командный нейрон Денниса и тем самым как бы описывают его впервые; отныне он называется триггерным. Триггерному нейрону делают шумную рекламу, объявляют, что только его не хватало для полного

понимания клеточных основ поведения. Реклама имеет успех. Нейроэтологи, работающие на пиявке, объявляют, что триггерный нейрон имеется и у их объекта — достаточно его пораздражать, и включается плавательная программа [15].

Годы, однако, идут, и пиявочники с недоумением обнаруживают, что один и тот же триггерный нейрон может включать разные поведенческие программы. Только что вызывал плавание — и уже вызывает шагание [16]. Почему он поступает столь непоследовательно? Как с такими триггерами можно управлять поведением? Новые люди, работающие на тритонии, нащупывают новые перспективы. Совсем недавно к привычным внутриклеточным микроэлектродам удалось добавить оптическую технику, позволяющую одновременно отслеживать индивидуальную активность более 130 нейронов мозга. Оказалось, что в генерации и реализации *escape swim* участвует вдвое больше нервных клеток, чем считалось до сих пор. И снова тритония в эпицентре событий. Как не загордиться отцам-основателям замечательного объекта?

Пренебрегаю, экономии ради, менее значимыми успехами нашей тритонии. Можно было бы, например, рассказать о том, как тот же Уиллоуз выяснил, каким способом животное ориентируется в магнитном поле, даже нашел у тритонии нейроны, которыми она это делает [17]. Можно добавить про оригинальные нейропептиды тритонии. И так далее. Понятно, что интерес к тритонии не ослабевает. Добавлю про человеческий фактор. Мы с Вепринцевым участвовали в том симпозиуме 1967 г., на котором Деннис Уиллоуз сделал свой знаменитый доклад. Подружились. Хорошее отношение к нам Деннис перенес на всю советскую нейробиологию. Став директором роскошно оборудованной морской биостанции *Friday Harbor*, он ежегодно приглашал работать наших соотечественников. Допустим, пишу: «Дорогой Деннис, рекомендую тебе NN. Она не только чрезвычайно мила, но и виртуозно владеет микроэлектродной техникой». Деннис тут же добывает деньги, и NN летит к нему. Особенно надежно действовали слова «чрезвычайно мила».

Я добрался до *Friday Harbor* только весной 1994 г. Изрядно поседевший Уиллоуз встретил меня в аэропорту Сиэтла и доставил на остров на своем двухместном гидроплане. В воздухе дал порулить. Показал стаю кашалотов. Хотел было показать секретную базу атомных подводных лодок — пришлось категорически пресечь это дружелюбное стремление.

Представляя меня своим студентам, сказал, что я тот человек, чья находка на долгие годы обеспечила его объектом исследования. Мне было приятно — ведь ссылка на нашу статью в «Биофизике» появилась у американцев всего однажды и тут же была забыта. Прославляя тритонию как великий объект нейробиологии, американцы до сих пор умалчивают о его первоописателях. Ничего не поделаешь, у них так принято: конкуренция.

Хвастовство хвостами

Часть II

Мой другой беломорский хвост — морской ангел, или клион (*Clione limacina*). Этот моллюск, представитель отряда Pteropoda (крылоногие), как и тритония, не имеет раковины и обладает крупными полиплоидными нейронами, каковых в мозге на удивление немного. Удивительно это потому, что, в отличие от тритонии и вообще от большинства гастропод, медлительных по своей природе, клион — стремительный пловец, умелый охотник. Моторные программы, посредством которых он ловит жертву и расправляется с ней, настолько хитроумны и так хорошо скоординированы, что ожидаешь увидеть солидно устроенный мозг, а видишь маленький, в котором клетки наперечет.

Внешняя канва истории моего ангела та же, что у тритонии. Началось с подготовки задач для беломорского практикума, кончилось великолепной востребованностью в нейроэтологии и фотографией клиона на обложках знаменитых журналов. В деталях, однако, немало разного. Во-первых, морского ангела не пришлось искать, он, в отличие от тритонии, обитатель Белого моря. Во-вторых, он сразу попал в студенческий практикум. Еще на стадии разработки учебных задач я сделал маленькое открытие: локомоторные движения (синхронные ритмические взмахи двух крыльев) сохраняются у ангела в препарате, состоящем только из этих крыльев и пары педальных ганглиев. Если я нарушал связь между правым и левым ганглием, каждое крыло начинало биться в собственном ритме, из чего следовало, что ангел обладает двумя независимыми автоматами, производящими локомоторный ритм; что имеет механизм для их синхронизации и что вся эта нейрональная машинария малочувствительна к травме, возникающей при препаровке. У других модельных животных такая травма, как правило, подавляет моторное поведение.

Эти свойства делали препарат клиона удобным для студенческих занятий. Был очевиден, однако, и огромный потенциал ангела для изучения природы центральных автоматизмов, поэтому я без промедления описал рабочий препарат в небольшой статье [18].

Третье отличие. Если тритония сразу же была востребована наукой, то морскому ангелу пришлось дожидаться своего часа больше 20 лет. Час настал, когда ко мне в лабораторию пришел старый друг Юра Аршавский и попросил: «Расскажи мне про локомоцию виноградной улитки. Нам надоело работать на кошке, хочется чего-нибудь попроще». Наверное, это был 1981 год.

Ребята, которым «надоело работать на кошке», представляли одну из лучших в мире групп, занимающихся управлением движениями. Поэтому к запросу Аршавского я отнесся с полной ответственностью и для начала отговорил от виноградной улитки. Разговор о ней он мог завести потому, что прочитал свежую статью, в которой мы с Яношом Шаланки, моим венгер-

ским другом, описали способ так растормозить локомоторные мышечные волны, что они будут часами беспрепятственно бежать у улитки по подошве. Но Аршавский не знал, что локомоцией виноградной улитки управляет не только мозг, а еще и плексус — нервное сплетение, вмонтированное прямо в подошвенную плоть. Этот плексус убивал всякую надежду разобраться в нейрональной (клеточной) основе управления локомоторными волнами. В качестве альтернативы я предложил локомоцию морского ангела. Предложение было услышано.

Как и в случае тритонии, центральной фигурой стал аспирант — Юра Панчин, замечательно талантливый исследователь. Он не работал в одиночестве, на ангела навалились всей мощью группы Аршавского, в состав которой входил один из лучших в мире специалистов по нейрофизиологии локомоторных движений Г. Н. Орловский. В результате нескольких сезонов, проведенных группой на Картеше — беломорской базе Зоологического института, появилась серия статей в одном из ведущих международных журналов [19]. Она мгновенно сделала морского ангела чемпионом мира — ни на каком другом объекте нейроэтологии не было проведено столь полного клеточного анализа поведенческой программы.

Как бы невзначай, ненароком, походя, морской ангел вернулся ко мне и зацепил меня своим крылом. Опять, как почти 30 лет назад, жизнь началась с новой страницы. Снова возник Аршавский — с предложением присоединиться к их группе и попытаться внести в ангельскую тему нейротрансмиттерную ноту. Звучало заманчиво. Был сезон 1984 г., я прибыл на Белое море со своим аспирантом Женей Каботянским. Для начала решили прокартировать нейроны, у которых в роли сигнальной молекулы выступает дофамин или серотонин. Чтобы усилить гистохимическую реакцию на эти амины, я решил повысить их концентрацию в нейронах и с этой целью взял с собой метаболические предшественники дофамина и серотонина. Рутинная поначалу работа обернулась незапланированной находкой: каждый из предшественников оказывал сильнейшее влияние на поведение ангела — куда более сильное, чем само нейротрансмиттерное вещество. Доступные нашему разуму объяснения не годились, а наше альтернативное объяснение плохо монтировалось с общепринятыми взглядами на нервную систему. Это было как раз хорошо. Чего стоит научная работа, если в ней нет куража?

Возникший тогда кураж не угас до сей поры, это тема для отдельной статьи, уже не имеющей отношения к Белому морю и даже к морскому ангелу. Увы. Но морской ангел, приобщенный на ББС к науке о мозге, как и тритония, поныне остается одним из востребованных объектов. Из нейроэтологии он мигрировал в молекулярную нейробиологию, исследования на нем успешно продолжают как в Москве, так и в нескольких американских университетах. Там ведь тоже работают люди нашей домашней выучки.

Литература

- [1] *Самойлов А. Ф.* О переходе возбуждения с двигательного нерва на мышцу // Сборник, посвященный 75-летию академика Ивана Петровича Павлова. Л., 1924. С. 75–82.
- [2] *Сахаров Д. А.* Работы по химическим основам механизмов нервной деятельности // *Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.* Хачатур Седракович Коштоянц. М., 1986. С. 106–162.
- [3] *Koshtoyants Kh. S., Buznikov G. A., Manukhin B. N.* The possible role of 5-hydroxytryptamine in the motor activity of embryos of some marine gastropods // *Comp. Biochem. Physiol.* 1961. Vol. 3. No. 1. P. 20–26.
- [4] *Buznikov G. A.* Neurotransmitters in Embryogenesis // Harwood Academic Publishers. Chur, 1990.
- [5] *Каликинская Е.* Страна ББС. М., 2008.
- [6] *Коштоянц Х. С.* Основы сравнительной физиологии. Т. 2: Сравнительная физиология нервной системы. М., 1957.
- [7] *Сахаров Д. А.* Почему нейроны разные? // *Природа.* 1972. № 10. С. 52–62.
- [8] *Сахаров Д. А.* Генеалогия нейронов. М., 1974.
- [9] *Сахаров Д. А.* Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // Простые нервные системы. Ч. 2. Казань, 1985. С. 78–80. См. также: *Сахаров Д. А.* Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // *Журн. эвол. биохим. физиол.* 1990. Т. 26. № 5. С. 733–740. Биологический субстрат генерации поведенческих актов // *Журн. общ. биол.* 2012. Т. 73. № 5. С. 324–348.
- [10] *Сахаров Д. А.* Гигантские нервные клетки у голожаберных моллюсков *Aeolidia papillosa* и *Dendronotus frondosus* // *Журн. общ. биол.* 1962. Т. 23. С. 308–311.
- [11] *Вепринцев Б. Н., Красцс И. В., Сахаров Д. А.* Нервные клетки голожаберного моллюска *Tritonia diomedea* Bergh. // *Биофизика.* 1964. № 9. С. 327–336.
- [12] *Боровягин В. Л., Сахаров Д. А.* Ультраструктура гигантских нейронов тритонии: Атлас. М., 1968.
- [13] *Willows A. O. D., Hoyle G.* Correlation of behavior with the activity of single identifiable neurons in the brain of *Tritonia* // *Neurobiology of Invertebrates* / Ed. by J. Salánki. Budapest, 1968. P. 443–461.
- [14] *Gettings P.* Emerging principles governing the operation of neural networks // *Annu. Rev. Neurosci.* 1989. No. 12. P. 185–204.
- [15] *Brodfuehrer P. D., Friesen W. O.* From stimulation to undulation: A neuronal pathway for the control of swimming in the leech // *Science.* 1986. Vol. 234. P. 1002–1004.
- [16] *Brodfuehrer P. D., McCormick K., Garybeal C. et al.* Initiation of Swimming or Crawling by a Trigger Interneuron in the Medicinal Leech // *Invert. Neurosci.* 2008. Vol. 8. P. 31–39.
- [17] *Lohmann K. J., Willows A. O. D., Pinter R. B.* An identifiable molluscan neuron responds to changes in earth-strength magnetic fields // *J. Exp. Biol.* 1991. Vol. 161. P. 1–24. (См. также: <http://www.unc.edu/depts/geomag/Tritonia.html>)
- [18] *Сахаров Д. А.* Об автоматизме pedalных ганглиев у крылоногого моллюска *Clione limacina* L. // *Научн. докл. высш. школы (биол. науки).* 1960. № 3. С. 60–62.
- [19] *Arshavsky Yu. I., Beloozerova I. N., Orlovsky G. N. et al.* Control of locomotion in marine mollusc *Clione limacina* // *Exp. Brain Res.* 1985. Vol. 58. P. 255–262, 263–272, 273–284, 285–293.

Нейронный генератор из стволовых клеток

Дьяконова В. Е. Циркутоид: там, где клеточные технологии опережают фундаментальную нейробиологию.

Комментарий к статье: STERNFELD M. J., HINCKLEY C. A., MOORE N. J., PANKRATZ M. T., HILDE K. L., DRISCOLL S. P., HAYASHI M., AMIN N. D., BONANOMI D., GIFFORD W. D., SHARMA K., GOULDING M., PFAFF S. L.

Speed and segmentation control mechanisms characterized in rhythmically-active circuits created from spinal neurons produced from genetically-tagged embryonic stem cells.

Elife. 2017 Feb 14; 6.

Новости биологии развития (сайт ИБР РАН. URL: <http://idbras.comcor.ru/?show=content44>; дата обращения 15.06.2017)

Развитие клеточных технологий уже позволяет получать ткане-специфические клетки из стволовых эмбриональных или дедифференцированных взрослых клеток. В отношении нервной ткани этот шаг был наиболее труден, поскольку функциональным может быть только нейрон с конкретной трансмиссивной специфичностью, набором рецепторов и электрическими свойствами. Нервная система неоднородна (гетерогенна), включает большое число фенотипически различных нейронов, и эта неоднородность — ее важнейшее функциональное свойство. В качестве базового функционального элемента центральной нервной системы может рассматриваться гетерохимический эндогенно активный нейронный ансамбль.

Многие формы поведения обеспечиваются такими нейрональными ансамблями, способными к переформатированию выходного паттерна. К их числу относятся центральные генераторы паттерна (ЦГП) локомоции большинства животных. Понятие *нейронный ансамбль* занимает всё более уверенную позицию не только в нейробиологии моторных программ, но и в механизмах восприятия, памяти и обучения. Уже давно было известно, что нейроны, формирующие такие ансамбли, принадлежат к разным химическим и электрическим фенотипам. В естественных условиях формирование фенотипических свойств нейрона в значительной степени определяется актуальной гетерохимической межклеточной средой (нишей), в которой оказываются клетки-предшественники. Эта среда, в свою очередь, является результатом секреции разных сигнальных молекул уже существующими клеточными структурами.

Значимость фенотипических различий нейронов для формирования и перестройки ритмической активности ансамбля остается не вполне понятой

на теоретическом уровне: не существует моделей, которые бы умели предсказывать характер выходной активности ансамбля в зависимости от его качественного и количественного состава.

В 2017 г. была предпринята попытка подойти к решению этой задачи экспериментальным путем. Штернфельд и коллеги (Sternfeld et al. 2017) разработали новый метод, который позволяет получать из эмбриональных стволовых клеток фенотипы нейронов, входящие в состав спинального ЦГП локомоции позвоночных, и формировать из таких нейронов искусственные ансамбли с разным качественным и количественным составом. Эти ансамбли называли «циркутоиды» от английского *circuit* (контур, цикл, нечто способное к генерации повторяющегося ритмичного паттерна активности).

Было использовано четыре основных нейрональных фенотипа: глутаматергические интернейроны двух несколько различающихся по электрогенезу типов, ГАМК /глицинергические «тормозные» интернейроны, а также мотонейроны, синтезирующие ацетилхолин. Общее количество нейронов в циркутоиде варьировало от 5000 до 100 000.

Основные результаты этой работы заключаются в следующем.

Показано, что циркутоиды, состоящие из четырех основных фенотипов нейронов, способны к генерации эндогенной ритмической активности.

Эта активность модулируется нейротрансмиттерами, которые активируют локомоторный ритм в естественных условиях, например, серотонином. При этом частота ритма циркутоида оказалась близкой к частоте естественного локомоторного ЦГП.

К генерации эндогенного ритма также оказались способны циркутоиды, состоящие более чем на 98 % из глутаматергических интернейронов. При этом не было различий между ритмами, генерируемыми циркутоидами, отличающимися на порядок по количеству нейронов.

Ритм генерировался и циркутоидами, состоящими из мотонейронов, однако более медленный и менее стабильный.

Циркутоиды, состоящие из ГАМК / глицинергических интернейронов, были не способны к генерации собственного ритма.

Авторы также исследовали вклад тормозных интернейронов в электрогенез циркутоида, варьируя соотношение ритм-генерирующих и тормозных нейронов в циркутоиде. Повышение количества тормозных интернейронов в циркутоиде с глутаматергическими интернейронами приводило к увеличению частоты генерации эндогенного ритма, эффект можно было снять добавлением антагонистов ГАМК.

Иной эффект наблюдался при добавлении тормозных интернейронов в циркутоиды с ацетилхолиновыми мотонейронами. В этом случае наблюдалось разделение единого ансамбля на подансамбли, генерирующие свои ритмы.

Наконец, добавление глутаматных интернейронов в ацетилхолин / гамкергические циркутоиды приводило к восстановлению единой сети генерации ритма с частотой, характерной для глутамат-гамкергических циркутоидов.

С моей точки зрения, эта работа указывает на существующий теоретический пробел в нейробиологии: если бы мы действительно понимали, каким образом нейроны объединяются в ансамбли и как формируется выходной паттерн ансамбля, все эффекты, описанные на уровне циркутоида, могли быть предсказаны математической моделью, которая бы учитывала функционально значимые характеристики клеток. Еще более обидно, что отсутствие такой теоретической базы не позволяет в полной мере использовать возможности этого нового метода. Он был бы идеален для экспериментальной проверки конкретных гипотез и адекватности математических моделей нейронных ансамблей. Без этого полученные результаты, хотя и представляют несомненный интерес, всё же остаются в рамках эмпирической и феноменологической биологии. Клеточные технологии в данном случае опережают теоретическую фундаментальную нейробиологию, которая пока оказалась не в состоянии использовать их методический ресурс.

2018

Недооцененная роль поведенческого выбора в теории эволюции?

О книге Руи Диого

Дьяконова В. Е. Рецензия на кн. Rui Diogo

“Evolution Driven by Organismal Behavior: A Unifying View of Life, Function, Form, Mismatches, and Trends”. New York: Springer, 2017 //

Evolutionary Psychological Science. 2018. V. 4. Is.1. P. 67–70.

Перевод автора

Человечество, похоже, попало в ловушку собственного поведенческого выбора, ставшего образом жизни. Оно уже не может добровольно уменьшить свои инвестиции в индустрию и технологии даже при осознании того, что эти технологии, а также существующие модели потребления, перенаселенность и загрязнение уже всерьез подвергают риску глобальную экосистему. Окажись это правдой, мы столкнемся с одним из самых страшных примеров это-экологического несоответствия.

Rui Diogo

Руи Диого руководит лабораторией (www.ruidiologolab.com), проводящей исследования в области сравнительной анатомии позвоночных животных (Howard University, USA). Он является обладателем нескольких престижных научных наград. В 2013 и 2015 гг. его статьи признавались лучшими по версии одного из ведущих журналов в области анатомии. В рецензируемой книге Диого предлагает новый интегрированный взгляд на эволюцию — «теорию ONCE» (Organic Nonoptimal Constrained Evolution). В рамках этой теории поведение и жизнестойкость организмов выступают основными направляющими факторами эволюционного процесса, а естественному отбору отводится хоть и существенная, но второстепенная роль. По мнению Диого, эволюция является результатом множественных проб и ошибок, а не постоянной изматывающей борьбой, в которой побеждает наиболее приспособленный к условиям окружающей среды. ONCE дает возможность более широко взглянуть на разнообразие и сложность живого, подчеркивая, что организм не является пассивным эволюционным игроком, подчиняющимся правилам, которые задаются внешними факторами.

Книга Диого — это попытка представить эмпирически оправданное объяснение двум наиболее «трудным» для теории эволюции явлениям — долгосрочным макроэволюционным процессам, ведущим к появлению новых

форм, и маладаптивным несоответствиям. С точки зрения Диого, эти явления можно объяснить, если поведенческий выбор и формирование на его основе устойчивой поведенческой традиции рассматривать как факторы, которые канализируют, сужают естественный отбор, позволяя ему работать только в заранее «избранной» организмом области. Этот исходный поведенческий выбор может быть произвольным и случайным, так же как и его подкрепление, превращающее выбор в привычку и традицию. Результатом могут стать заметные эволюционные последствия. Так, простое пищевое предпочтение может привести в ходе эволюционного отбора и к формированию новых форм, и к катастрофическим маладаптивным несоответствиям, ставящим под угрозу выживание вида. В качестве одного из примеров Р. Диого приводит выбор бамбука сначала как предпочтительного, а затем и как главного источника питания предками современных панд. Цитата, выбранная мной в качестве эпиграфа к этой рецензии, иллюстрирует взаимосвязь рассматриваемых в книге биологических вопросов с важнейшими психологическими, социальными и экологическими проблемами сегодняшнего дня.

Книга непроста для чтения. Она изобилует информацией, не всегда дозированной авторским вдохновением, а местами сильно грешит небрежностью. Но я рекомендую ее прочитать. Она содержит хорошие новые идеи, которые могут оказать влияние на дальнейшие исследования эволюции животных. Работа Диого несомненно будет полезной студентам и специалистам смежных областей, поскольку содержит почти энциклопедический обзор эмпирических данных и теоретических идей в области биологической эволюции, включая самые последние. Чтобы понять основные идеи автора, достаточно прочитать введение, начало девятой главы и заключительные замечания. В остальных главах можно найти подробную информацию по специальным вопросам, обозначенным в названии глав.

Чем хорош «поведенческий акцент» в эволюционных представлениях Диого?

Сейчас действительно важно привлечь внимание к интригующей роли поведенческого выбора в эволюции человека и животных. Эта роль до сих пор игнорируется в исследованиях, ориентированных на глубинные биологические информационные этажи — гены. Вместе с тем общепризнан факт, что естественный отбор действует непосредственно на фенотип, и только вторично на геном. Поведение является частью фенотипа, более того, это самая пластичная и сложная его составляющая. Не будет ошибкой сказать, что отбор в первую очередь работает именно с поведением, а уже потом с морфологией. Удачный поведенческий выбор может дать шанс «плохому морфологическо-

му фенотипу», и наоборот — неверное поведенческое решение способно привести к исчезновению генов, связанных с «хорошей» морфологией.

Существует пробел между генами и поведением, который увеличивается с увеличением сложности организмов. Гены отвечают за механизмы, обеспечивающие поведение; однако их экспрессия зависит от контекста и просто шума, регулируется и внешними условиями среды, и внутренними физиологическими факторами. Поведение влияет на экспрессию генов и даже, по-видимому, на стабильность генома, его восприимчивость к мутациям. Растет число свидетельств эпигенетической трансгенераторной (через поколения) передачи приобретенных поведенческих навыков. Действительно, даже в рамках неodarвинистского мышления наследование некоторых приобретенных поведенческих черт было бы настолько адаптивным, что кажется совсем не удивительным формирование в эволюции механизмов для трансгенераторной передачи информации — от эпигенетических до культурных. Чисто эпигенетическое наследование не так важно в концепции Диого. По его словам, культурное, поведенческое наследование и наследование занимаемой экологической ниши может играть достаточную роль в формировании поведенческой традиции (или поведенческой персистентности) от поколения к поколению, тем самым сужая и направляя действие естественного отбора.

Энциклопедизм книги

Книга Диого — это колоссальная коллекция теоретических и экспериментальных данных, имеющих отношение к биологической эволюции и к роли поведенческого выбора в эволюции. В ней можно найти работы, которые практически не рассматривались в других современных обзорах. Например, она содержит подробный анализ различных типов эволюционных несоответствий. Диого обсуждает очень широкий круг идей, часто конфликтующих и контрастных, рассматривает подходы интер- и экстерналистов, микро- и макроэволюционистов, неodarвинистов, неоламаркистов, последователей Болдуина, *evo-devo*. У читателя есть хороший образовательный шанс прочитать обзор основных мыслей о биологической эволюции таких авторов, как Аристотель, Кювье, Сент-Илер, Дарвин, Уоллес, Ламарк, Болдуин, Осборн, Бейтсон, Ваддингтон, Гольдшмидт, Шмальгаузен, Гульд, Альберх, Вест-Эберхард, Ньюман, Мюллер, Вагнер, и многих других. Диого увлекательно и эмоционально обсуждает их идеи, часто споря и приводя контраргументы. Он пытается сделать непротиворечивый синтез разнообразных идей в собственной концепции, названной им ONCE.

Ученые — это люди, и они тоже находятся под давлением поведенческой персистентности, сознательных или бессознательных предрассудков и даже

страхов. «Наука не рождается из мифа, но она не существует без мифа» — это слова известного русского философа Алексея Лосева. Научные идеи не всегда оцениваются сами по себе, независимо от других факторов, таких как человеческие качества автора, его политические взгляды, наличие ошибок или успеха в его предыдущей истории. Ученые часто полагаются на мнения авторитетов и способны избегать всякого упоминания о коллегах, не признаваемых этими авторитетами или простым большинством, из страха навредить собственной научной репутации. Поэтому я высоко ценю то, с каким уважением и смелостью Диого рассматривает идеи нескольких «мальчиков для битья», таких как Ламарк и Болдуин.

Вопросы для нейробиологических и междисциплинарных исследований

Научная ценность работы зависит и от того, стимулирует ли она генерацию новых идей и исследований. Книга Руи Диого привлекла мое внимание к следующим вопросам в нейробиологии, которые кажутся важными для развернутого автором обсуждения.

— *Что такое поведенческий выбор и как формируется поведенческая персистентность?*

Механизмы поведенческого выбора и принятия решений имеют длительную историю изучения, но всё еще остаются на передних рубежах нейробиологических исследований. Диого неоднократно подчеркивает в своей книге: поведенческий выбор следует рассматривать как продукт целого организма, а не определенной части нервной системы. Похожее понимание было присуще классикам этологии (Лоренц), но оказалось частично утерянным в ходе нейроэтологического поиска ансамблей центральных нейронов, которые принимают решение о выборе (например, [14]). Сейчас уже ясно, что принятие решения нейронными ансамблями, так же как и другими популяциями клеток, зависит от контекста — множества факторов, таких как гормоны и метаболиты, нейротрансмиттерный фон, формирующийся в результате предшествующей и текущей активности клеточных сообществ. Всё больше появляется данных о зависимости нервных механизмов управления от разнообразных сигналов с периферии вплоть до влияния симбионтов кишечника. Взгляд на мозг как на жесткую систему иерархичных связей сменяется осознанием того, что древний кворум социального клеточного сообщества не исчез с появлением нервной системы и такие организмы, как бактерии или растения, не должны исключаться из рассмотрения. Напротив, многие из древних механизмов управления были унаследованы нервной системой и

использованы в ее работе. В этом смысле утверждения Диого выглядят вполне биологически оправданными.

Важный момент в рассуждениях Диого касается наличия случайности и неадаптивности в поведенческом выборе. «Частичная независимость (от внешних и внутренних стимулов. — *В. Д.*) дает субъекту возможность совершать ошибки или отклоняться произвольным образом, менять траекторию, в отличие от камня, предсказуемо катящегося вниз по склону». В фармакологических экспериментах, которые позволяют изменять содержание определенных гормонов и нейротрансмиттеров, можно предсказуемо менять вероятность определенного поведенческого выбора [1, 2, 8, 12, 15]. Однако это еще только вероятность, и в какой степени поведенческий выбор остается случайным, непредсказуемым, действительно не совсем ясно. Это обсуждение ведет к фундаментальным физическим и философским вопросам, таким как свобода воли или детерминированность мира.

Что касается поведенческой персистентности (повторение сделанного поведенческого выбора даже в отсутствие награды (подкрепления)), то ее нейробиологическая основа всё еще неясна и очень мало исследована. Есть хорошо подтвержденные примеры формирования устойчивого поведенческого выбора на основе разового случайного подкрепления: суеверные голуби Скиннера, моллюск, обучающийся считать определенный запах предвестником еды после однократного их совпадения, и т. д. У человека известны психологические способы оправдания и защиты сделанного выбора. Велика вероятность, что особенно в условиях риска может закрепляться и повторяться любой апробированный и просто ненаказанный выбор. В поведении, по-видимому, могут сохраняться не только полезные, но и просто невредные выборы, как мутации в геноме. Одной из причин этого явления может быть снижение неопределенности и, следовательно, уменьшение энергетических и информационных затрат организма. Этот тезис было бы интересно проверить. Исследование нейробиологических механизмов поведенческой персистентности было бы плодотворным в том числе и для лечения патологических состояний, связанных с сильными отклонениями от нормы персистентности поведения [6]. Действительно, последние достижения в теоретической нейроне науке позволяют приблизиться к пониманию этого явления [9].

— *Влияет ли мозг на пластичность генома?*

Сначала я хотела сформулировать этот вопрос шире: «Могут ли организмы влиять на пластичность собственных геномов?» Но ответ на него очевиден: да. Организмы могут повлиять на состояние генома, просто подвергая себя (намеренно или нет) воздействию внешних факторов, влияющих на ДНК, таких как радиация, загрязнение или различные диеты. А вот в отношении возможного влияния нервной системы на пластичность генома у нас пока

нет четкого ответа, но есть ощущение, что для исследования этого вопроса сейчас самое подходящее время.

Ответ на этот вопрос важен для современных эволюционных идей, рассмотренных в книге Диого. «Воздействие новых или стрессовых факторов, таких как новая среда или изменившиеся условия, является катализатором высвобождения генетических вариаций и, таким образом, фенотипической пластичности, которая может способствовать макроэволюционным изменениям» [7: 162]. «Адаптация к новой среде обитания может быть первым шагом к дестабилизации онтогенеза...» [7: 166]. «Существуют эмпирические доказательства того, что большинство новых макроэволюционных преобразований происходит в стрессовой среде и часто связано с поведенческими изменениями организмов» [7: 58]. «Несколько эмпирических примеров показывают, что пластичность выше после отбора в новых условиях окружающей среды» [7: 203].

Но каким образом, через какие внутренние механизмы новизна и стресс могут повышать пластичность и изменчивость? Мы знаем, что пластичность генома зависит от состояния хроматина и эпигенетических меток на самой ДНК. И то и другое — регулируемые процессы. Геном мозга претерпевает постоянные изменения путем метилирования, ацетилирования хроматина и ДНК. Эти эпигенетические изменения необходимы для памяти, обучения и других когнитивных функций [16]. Повышенная пластичность генома мозга требуется для нейрогенеза и активации познавательных способностей в новых условиях. Согласно Диого, эффект новизны и обогащенной среды зависит от поведения организмов в этих условиях. Действительно, есть эмпирические данные, показывающие, что новизна активирует нейрогенез путем увеличения двигательной активности [13]. Можно ускорить нейрогенез и улучшить когнитивные способности в некоторых патологических случаях, используя неспецифическую активацию деметилирования ДНК [5]. Деметилирование повышает пластичность генома, но и его восприимчивость к мутагенным факторам. Необыкновенно высокая частота соматических мутаций обнаруживается в геномах отдельных нейронов человека и мыши, причем именно в консервативных, функционально значимых и наиболее часто экспрессируемых его отделах с деконденсированным хроматином [10]. Эти результаты согласуются с экспериментальными и теоретическими данными, демонстрирующими существование платы за развитие и усиление когнитивных функций [11, 4, 3]. Создается впечатление, что мозг получает новую информацию за счет эпигенетики, а расплачивается за нее генетикой, т. е. накоплением мутаций в смысловых участках нейрональных геномов.

Можно предположить, что повышение пластичности генома в условиях стресса или новизны необходимо прежде всего именно мозгу для активации когнитивных функций и повышения пластичности поведения. Тогда как по-

вышение пластичности общего генома организма может быть побочным, и иногда полезным, эффектом «поведенческой активации» в силу химической общности сигнальных путей, влияющих на деконденсацию хроматина. Этот «побочный эффект» может играть очень важную роль в эволюции, повышая изменчивость наследственного генома, ведущую к увеличению разнообразия фенотипов, характерного для стрессовых условий. Похоже, что методологические инструменты для проверки этих предположений уже существуют, и мы получим ответы на них в неотдаленном будущем.

Литература

- [1] Дьяконова В. Е., Сахаров Д. А. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. Р. 526–531.
- [2] Дьяконова В. Е. Нейротрансмиттерные механизмы контекст-зависимого поведения // Журн. высш. нерв. деят. 2012. Т. 62. С. 664–680.
- [3] Дьяконова В. Е. Сколько стоят когнитивные способности? // Рос. журн. когнит. науки. 2015. Т. 2. № 2–3. С. 70–77.
- [4] Крушинский А. Л. Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия // Рос. журн. когнит. науки. 2015. Т. 2. № 1. С. 52–61.
- [5] Benjamin J. S., Pilarowski G. O., Carosso G. A., Zhang L., Huso D. L., Goff L. A., Vernon H. J., Hansen K. D., Bjornsson H. T. A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome // PNAS. 2017. Vol. 114. No. 1. P. 125–130.
- [6] Corlett P. R., Taylor J. R., Wang X. J., Fletcher P. C., Krystal J. H. Toward a neurobiology of delusions // Prog. Neurobiol. 2010. Vol. 92. No. 3. P. 345–369.
- [7] Diogo R. Evolution driven by organismal behavior: a unifying view of life, function, form, mismatches, and trends. New York: Springer, 2017.
- [8] Dyakonova V. E., Krushinsky A. L. Serotonin precursor (5-hydroxytryptophan) causes substantial changes in the fighting behavior of male crickets, *Gryllus bimaculatus* // J. Comp. Physiol. A. 2013. Vol. 199. No. 7. P. 601–609.
- [9] Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? // Nat. Rev. Neurosci. 2010. Vol. 11. No. 2. P. 127–138.
- [10] Hazen J. L., Faust G. G., Rodriguez A. R., Ferguson W. C., Shumilina S., Clark R. A., Bolland M. J., Martin G., Chubukov P., Tsunemoto R. K., Torkamani A., Kupriyanov S., Hall I. M., Baldwin K. K. The complete genome sequences, unique mutational spectra, and developmental potency of adult neurons revealed by cloning // Neuron. 2016. Vol. 89. No. 6. P. 1223–1236.
- [11] Mery F., Kawecki T. J. A fitness cost of learning ability in *Drosophila melanogaster* // Proc. Biol. Sci. 2003. Vol. 270. P. 2465–2469.
- [12] Palmer C. R., Kristan Jr. W. B. Contextual modulation of behavioral choice // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21. No. 4. P. 520–526. Review.
- [13] van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on // Trends Neurosci. 2009. Vol. 32. P. 283–290.

- [14] *Smith P. L., Ratcliff R.* Psychology and neurobiology of simple decisions // Trends Neurosci. 2004. Vol. 27. P. 161–168.
- [15] *Stevenson P. A., Dyakonova V. E., Rillich J., Schildberger K.* Octopamine and experience-dependent modulation of aggression in crickets. // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. No. 6. P. 1431–1441.
- [16] *Sweatt J. D.* Neural plasticity and behavior — sixty years of conceptual advances. Review // J. Neurochem. 2016. Vol. 139 (Suppl 2). P. 179–199.

2018

Биохимическая модель синапса в исследованиях Т. М. Турпаева

САХАРОВ Д. А. Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 4. С. 1–4.

Этой осенью исполняется сто лет со дня рождения Тиграна Мелькумовича Турпаева (20.10.1918, Астрахань — 26.10.2003, Москва). Академик РАН Т. М. Турпаев был крупным организатором отечественной биомедицинской науки. Он возглавлял Институт биологии развития РАН (1977–1988), редактировал «Доклады Академии наук», регулярно проводил конференции «Физиология и биохимия медиаторных процессов», посвященные памяти Х. С. Коштоянца. Здесь, на страницах журнала «Нейрохимия», хочется в первую очередь сказать о самом значимом из научных достижений Тиграна Мелькумовича. Таковым, без сомнения, явился цикл исследований, в ходе которых гипотетическая «рецептивная субстанция» мировой науки была впервые идентифицирована как индивидуальный белок. С представленных Турпаевым доказательств белковой природы мускаринового холинорецептора началось предметное изучение мембранных белков, обеспечивающих реакцию животной клетки на внешний сигнал. Рецепторные белки быстро стали важнейшим разделом молекулярной биологии нейротрансмиттерных, гормональных и иных регуляторных систем.

Исходное наблюдение, сделанное Турпаевым, когда он был всего лишь начинающим аспирантом, состояло в том, что торможение сердцебиений лягушки ацетилхолином и блуждающим нервом блокируется сулемой. Этот результат свидетельствовал о вовлеченности сульфгидрильных групп в механизм действия вагуса. Руководитель диссертационной темы Х. С. Коштоянц придал большое значение наблюдению аспиранта и позаботился о незамедлительной публикации идентичных кратких сообщений в лондонском «Nature» и в «Докладах Академии наук» [1, 2]. Однако ни тогда, в 1946 г., ни годами позже никто из коллег не проявил интереса к этим скромным на вид публикациям. Самого Турпаева увлекла находка, оказавшаяся счастливой. Осознав, что она позволяет подвергнуть проверке «энзимохимическую» гипотезу учителя [3], он стал нащупывать возможности развития эксперимента. Вы-

строенная Турпаевым программа исследований обеспечила существенный успех уже к концу 1950-х гг., когда в совместной работе с С. Н. Нистратовой ему удалось найти тест, позволяющий отслеживать поведение «рецептивной субстанции» в тканевом гомогенате. Таким тестом стал специфический сдвиг («ацетилхолиновая волна») на кривой меркуриметрического титрования сульфгидрильных групп. Сразу появилась возможность перейти к фракционированию гомогената, извлечению из него пресловутой «рецептивной субстанции» и доказательству ее белковой природы.

Все этапы изоляции и идентификации холинорецепторного белка были детально описаны Турпаевым в его итоговой монографии 1962 г. [4], которая долго не имела аналогов ни у нас в стране, ни за рубежом. Выдающийся вклад советского коллеги в становление рецепторной концепции был стандартно проигнорирован западным профессиональным сообществом. Даже через полвека после публикаций Турпаева журнал «Medical History» утверждал:

drug receptors remained hypothetical entities at least until the end of the 1960s. ... It was only in the 1970s, however, that receptors began to be isolated as specific proteins of the cell membrane and that their composition and conformation began to be explored [5].

Здесь что ни слово, то неправда.

Вернемся, однако, к исходному наблюдению. Знаменательна дата его публикации — 1946-й (то есть первый послевоенный) год. Четыре военных года Турпаев провел на фронте, где воевал в составе мотоциклетного разведывательного батальона 1-й Гвардейской танковой армии. На войну он ушел в самом ее начале — в 1941 г., сразу после получения диплома об окончании МГУ. Воевал под Москвой, освобождал Варшаву, брал Берлин. В 1946 г. демобилизовался и поступил в аспирантуру. Между демобилизацией и публикацией замечательно успешного эксперимента не прошло и года. Этому успеху в первую очередь способствовали незаурядные личностные качества Тиграна Мелькумовича. По мнению всех, кому посчастливилось с ним работать, Турпаев был выдающимся мастером эксперимента. Назову три дополнительных фактора, которые позволили ему (и в его лице — советской науке) занять лидирующее положение в изучении клеточных рецепторов.

Во-первых, школа Коштоянца. Выбор научного руководителя не был простым на физиологической кафедре МГУ, и в свои студенческие, предвоенные годы Турпаев еще не сумел увидеть в Хачатуре Сергеевиче Коштоянце (1900—1961) великого ученого [6]. Но вернувшись с войны, Турпаев без колебаний пошел в аспирантуру к Коштоянцу, который, как теперь понимают уже многие, смотрел на десятилетия вперед и был мощным генератором нейробиологических идей [7].

Трудно представить другого руководителя, который, с очевидным риском для собственной репутации, посоветовал бы аспиранту посмотреть, как на классический препарат чистой науки подействует раствор для обеззараживающего промывания ран. А именно это — плеснуть на сердце лягушки сулемой — и предложил Турпаеву профессор Коштоянц, опираясь не столько на логические умозаключения, сколько на свою уникальную интуицию. Так или иначе, из странного, на трезвый взгляд, эксперимента и выросло плодотворное турпаевское древо.

Второй фактор — человеческий. Значительная часть экспериментов Турпаева была выполнена в плодотворном сотрудничестве с уже упомянутой С. Н. Нистратовой, а также с Т. Г. Путинцевой. Другие помощники Турпаева тоже бывали хороши, но совместная работа с Серафимой Николаевной и Тамарой Григорьевной была многолетней и потому особенно богатой результатами.

Наконец, третий фактор — модельная система. Действие вагуса на биеardia сердца лягушки долгие годы служило Турпаеву рабочей моделью синапса. В мировой науке более популярной была другая ацетилхолиновая модель синаптической передачи — управление сокращениями скелетной мышцы со стороны моторного нерва. Преимущества сердечной модели не сразу заметны, но они существенны. В самом начале своей монографии Турпаев отметил: сердечная модель эффективней потому, что в ней передача нервных влияний на эффектор «протекает сравнительно медленно... а вещества, выделяющиеся из миокарда, легко попадают в перфузионную жидкость» [4: 4]. Отметим дополнительное достоинство сердечной модели синапса: мишень здесь не возбуждается, а тормозится посредником. Благодаря этому сердечная ацетилхолиновая модель, в отличие от скелетно-мышечной, не поддерживает живучего представления о «переходе возбуждения» с клетки на клетку. Ведь на самом деле никакого «перехода возбуждения» в химических синапсах нет, никакой «передачи нервного импульса» не существует, эти архаичные словесные обороты сохранились в память о давних заблуждениях (подобно выражению «солнце село»).

Возможность собирать перфузионную жидкость и анализировать ее состав оказалась замечательно реализованной Турпаевым и его сотрудниками. Эта особенность сердечной модели синапса позволила, в частности, обнаружить, что биохимическое звено медиаторного процесса не ограничивается лиганд-рецепторным взаимодействием. При действии ацетилхолина на сердце лягушки препарат выделяет вещество, вызывающее «стойкое, длящееся часами усиление сердечной деятельности» [4: 123]. Незвестное соединение, названное «х-фактором», стало предметом исследований Т. Г. Путинцевой, в ходе которых оно было идентифицировано как макроэргический уридинфосфат [4, глава VII]. «Сейчас трудно, — писал Турпаев в заключительной

части главы, — представить себе физиологическую и биохимическую роль х-фактора в осуществлении вагусного торможения» [4: 121].

Однако вскоре после выхода монографии в свет почти случайное наблюдение, сделанное на сердце моллюска беззубки, позволило выяснить, что выделяющийся под действием ацетилхолина нуклеотидный макроэрг (у моллюсков оказавшийся аденозинтрифосфатом) снижает или даже полностью снимает чувствительность сердца к ацетилхолину, то есть, подобно ацетилхолинэстеразе, способствует прекращению эффекта ацетилхолина [8–10]. На основании этих результатов Турпаев развил представление о биохимическом механизме обратной связи, которым регулируется «энзимохимический» медиаторный процесс [11–12].

Побочным результатом этого цикла исследований стало изменение представлений о функциях нуклеотидных макроэргов. Обнаружилось, что, наряду с известными внутриклеточными функциями, эти вещества выполняют ранее не известную роль в межклеточном пространстве, где они участвуют в медиаторном процессе. В начале 1970-х гг. эту их роль переоткрыл Джеффри Бёрнсток, с легкой руки которого в нейробиологии прижился термин «пуринергическая передача».

В заключение добавлю несколько слов к биографии Тиграна Мелькумовича. Родом он был из интеллигентной семьи обрусевших астраханских армян, армянским языком не владел. Его отец Мелькум Иванович (1882–1939) после переезда Турпаевых из Астрахани в Москву (1929) стал профессором Мосрыбвтуза. Единственный брат Тиграна Мелькумовича погиб на Великой Отечественной войне. Память о войне, интерес к ее истории, верность фронтовым товарищам были важной чертой личности Тиграна Мелькумовича.

Он был членом коммунистической партии, в которую вступил на заключительном этапе войны. Партию конструктивно критиковал, резко не любил Ельцина, разрушение советской системы воспринимал как преступление и свою личную трагедию. Свидетельствую об этом уверенно, поскольку совместная работа на биостанциях дала мне возможность делить с Тиграном Мелькумовичем харч и кров, то есть вести долгие разговоры о жизни. Будучи старше и опытней меня, он спокойно опровергал мою тогдашнюю доверчивость к посулам «демократов».

Турпаев был шепетилён в выборе друзей. Мировая наука многолюдна, но я могу назвать не более двух зарубежных коллег, с которыми он поддерживал близкие отношения. Это, во-первых, профессор Люблянского университета Андрей О. Жупанчич (1916–2007), основатель Югославского общества физиологов. Не последнюю роль играло в глазах Турпаева партизанское прошлое Жупанчича, который героически проявил себя в ходе национально-освободительной борьбы народов Югославии с немецкой оккупацией. Жупанчич имел оригинальный взгляд на способ действия ацетилхолина [13], в частно-

сти был приверженцем гипотезы идентичности холинэстеразы и холинорецептора. Турпаев проверил гипотезу на своем модельном объекте и показал, что она несправедлива — «по крайней мере для сердечной мышцы» [4: 59]. Сердечной дружбе двух ветеранов это не помешало.

Очень близок Турпаеву был также его венгерский собрат по школе Коштойнца, академик АН Венгрии Янош Шаланки (1929–2003), продвигавший идеи учителя у себя на родине. Шаланки и Турпаев много лет совместно руководили одной из самых продуктивных программ межакадемического сотрудничества. В рамках этой программы друзья подготовили и посвятили памяти Коштойнца международный сборник работ по сравнительной физиологии нейротрансмиттеров [14].

В связи с исполняющимся 20 октября 2018 г. столетием со дня рождения Тиграна Мелькумовича Турпаева Институт биологии развития РАН посвящает этой дате международную научную конференцию.

Литература

- [1] *Koschtojanz Ch. S., Turpajew T. M.* Role of sulfhydryl groups in the action of acetylcholine and inhibition of the vagus nerve // *Nature (Lond.)*. 1946. Vol. 158. P. 836–837.
- [2] *Коштойнец Х. С., Турпаев Т. М.* О роли сульфгидрильных групп в осуществлении действия ацетилхолина и вагусного торможения на сердечную мышцу // *ДАН СССР*. 1946. Т. 54. С. 181–183.
- [3] *Коштойнец Х. С.* Энзимохимическая гипотеза возбуждения // *Физиол. журн. СССР*. 1950. Т. 36. С. 92–96.
- [4] *Турпаев Т. М.* Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М.: Издательство АН СССР, 1962.
- [5] *Maehle A. H.* «Receptive Substances»: John Newport Langley (1852–1925) and his Path to a Receptor Theory of Drug Action // *Medical History*. 2004. Vol. 48. P. 153–174.
- [6] *Сахаров Д. А.* Физиолог Турпаев // *Химия и жизнь*. 2008. № 5. С. 54–58. Полная версия: <http://sukharev.lib.ru/Sakharov/TMT.htm>
- [7] *Артёмов Н. М., Сахаров Д. А.* Хачатур Седракович Коштойнец. М.: Наука, 1986.
- [8] *Сахаров Д. А., Нистратова С. Н.* Особенности холинэргической реакции в сердце беззубки // *Физиол. журн. СССР*. 1963. Т. 49. С. 1475–1481.
- [9] *Нистратова С. Н., Турпаев Т. М.* Механизм инактивации холинорецепторов при действии ацетилхолина на сердце беззубки // *Журн. эвол. биох. физиол.* 1965. Т. 1. № 2. С. 158–165.
- [10] *Turpaev T. M., Sakharov D. A.* Comparative physiology of the mechanisms terminating the synaptic action of acetylcholine // *Comparative Pharmacology*. Oxford: Pergamon Press, 1973. Vol. 1. P. 345–355.
- [11] *Турпаев Т. М.* Регуляция медиаторного процесса биохимическим механизмом обратной связи // *Биохимия и функция нервной системы*. Л.: Наука, 1967. С. 234–243.
- [12] *Турпаев Т. М., Путинцева Т. Г.* Биохимический механизм саморегуляции холинэргического медиаторного процесса // *Успехи физиологических наук*. 1974. Т. 5. № 1. С. 17–47.

- [13] *Zupancic A. O.* The mode of action of acetylcholine; a theory extended to a hypothesis on the mode of action of other biologically active substances // *Acta Physiol. Scand.* 1953. Vol. 29. P. 63–71.
- [14] *Neurotransmitters: Comparative Aspects* / Ed. by T. M. Turpaev, J. Salanski. Budapest: Akad. Kiado, 1980.

2018

Человеческое у беспозвоночных? Как простые объекты помогают решать сложные вопросы

Дьяконова В. Е., Беспалова Н. Ю. Наука и Техника.
2018. № 5 (144). С. 4–9.

Суеверие, трудолюбие, темперамент, предвзятость, горе от ума... Кажется, что это свойственно исключительно людям. Однако нечто сходное есть и у животных, в том числе у наших самых дальних родственников — беспозвоночных. Цель этой статьи состоит не в том, чтобы убедить, что всё сложное и психологическое можно объяснить простым и биологическим. Конечно, мы отличаемся от остальных представителей животного мира, хотя часто и переоцениваем наше отличие от них. И тем не менее нейробиологические исследования на «простых» организмах помогают нам узнать много нового о себе.

Первый вопрос, который возникает, когда мы обнаруживаем некоторое сходство в поведении столь далеких видов: а что за этим сходством стоит? На самом ли деле у похожих поведенческих моделей есть какая-то общая основа или сходство совершенно случайно? Чтобы правильно ответить на этот вопрос, каждый случай следует разбирать в отдельности. Известны примеры — редкие, но совершенно замечательные, когда похожее поведение существ, очень далеких друг от друга в эволюционном отношении, действительно регулируется одной и той же химией мозга. Например, собственное обезболивание организма, которое может происходить при стрессе или при половом возбуждении, осуществляется опиоидами, своего рода внутренними обезболивающими наркотиками нашего организма. Этот механизм сходен и у людей, и у мышей, и у моллюсков, и даже у одноклеточных. И у моллюсков, и у одноклеточных есть воспринимающие системы к этим веществам. За общей поведенческой функцией стоит еще и общая химия. Это значит, что когда-то немыслимо давно молекула приобрела определенное значение для организма и не утратила его на протяжении всей колоссальной эволюции.

Очень полезно понимать, что круг проблем, с которыми сталкиваются все живые организмы, независимо от сложности организации, на самом деле не такой уж маленький. У нас, живых существ, довольно много общих про-

блем, и часто совершенно независимо мы находим решение, которое может оказаться сходным, универсальным. Даже когда мы используем совершенно разные механизмы — кто-то простые, а кто-то сложные, — решение может выглядеть сходным.

Один из ярких примеров — поисковые стратегии. Последнее время на эту тему вышла целая серия замечательных работ разных авторов. Оказывается, на кого бы мы ни посмотрели: на человека, на одноклеточное, мышь, улитку, — у них у всех есть некий общий паттерн поискового поведения. Если нужно что-то найти, то животное повернется сначала на одном месте, и если ничего не найдет, то делает большой бросок в какую-то сторону и начинает вертеться там. Если и там ничего нет — снова бросок. Эта стратегия совершенно универсальна. Относительно недавно математики стали рассматривать эту проблему и пришли к выводу, что описанная схема — одна из энергетически выгодных стратегий поискового поведения. Если мы будем разбирать механизмы, то у инфузории и у человека они будут совершенно разными, а решение похожим, потому что некоторая оптимизация происходит в процессе эволюции и у них, и у нас, и мы часто приходим к общему решению.

Недавно (в октябре 2017) знаменитый журнал *Science* выпустил обзорную статью с заманчивым заголовком «Новый гардероб императора» (под императором понимается нейронаука, наука о мозге). Статья посвящена тому, какую колоссальную роль в нейробиологии сыграли так называемые экзотические объекты, в том числе беспозвоночные, и тому, что необходимо возвращать разнообразие исследуемых объектов в нейробиологию. Дело в том, что последние десятилетия практиковалась следующая политика: навалиться всем миром на какой-нибудь один организм и всё про него узнать. Исследовать, как у него всё устроено, как работает его нервная система, гены, пищеварение и т. д. Предполагалось, что такой подход может обеспечить быстрый прогресс, мы быстро поймем, как всё устроено. Понятно, что идеальным объектом был бы человек, но на человеке сделать абсолютно всё невозможно из этических соображений. Поэтому часто используется мышь, на которой исследователи могут делать всё что хотят. Еще одной любимой исследователями моделью остается дрозофила, на которой очень удобно работать с генами, и как наиболее простая модель — нематода, червь, у которого всего 1000 клеток и из них 300 нейронов. Ученым предлагалось работать на этих четырех объектах. На них в основном и выдавали гранты. А по так называемым экзотическим объектам было труднее получить финансирование и опубликоваться в хорошем журнале. Сейчас политика меняется. Сразу несколько ведущих научных журналов выступили со статьями, которые пересматривают отношение к вопросу, на каких объектах следует работать. Они говорят о необходимости вернуться к большему разнообразию исследуемых объектов.

Животные — нобелевские лауреаты и претенденты на Нобелевскую премию

Давайте вспомним организмы, на которых были сделаны фундаментальные открытия в области нейробиологии. Среди них мы увидим много таких, которые не попадают в число модельных. Почетное место занимает кальмар, на гигантском аксоне (отростке нейрона) которого были описаны механизмы генерации электрических потенциалов в нейронах и передачи их по аксону, — Нобелевская премия 1963 г. (НП 1963). У лягушки большие синапсы — участки, где нейроны общаются с помощью химии. Механизмы синаптической передачи были впервые в деталях описаны на лягушке (НП 1970). У мечехвоста замечательные глаза, и прославился он не только тем, что на нем были заложены основы изучения сетчатки, но и тем, что на нем было открыто такое важное явление, как латеральное торможение, которое стало для всей сенсорной физиологии принципиальным и важным (НП 1967). Аплизия — заднежаберный моллюск. Замечателен тем, что нейронов у него немного и они огромные. Их можно видеть практически глазом, в них легко войти электродом, регистрировать во время поведения, можно высаживать в культуру и изучать уже отдельные нейроны. Клеточные и молекулярные механизмы обучения были открыты на аплизии (НП 2000). Дрозофила — один из модельных объектов. В 2017 г. она тоже получила Нобелевскую премию за описания молекулярных механизмов суточных ритмов. Медуза знаменита тем, что она подарила не только нейробиологам, но вообще абсолютно всем биологам зеленый флуоресцирующий белок, без которого сейчас не обходятся практически никакие генно-инженерные работы. Встраивать какой-то ген можно, только если у нас есть некоторый контроль, светящаяся субстанция, которая показывает, встроилась конструкция или нет (НП 2008).

Это уже действующие лауреаты Нобелевской премии. А есть еще замечательные организмы, которые тоже заслуживают больших наград. Нематода *ценорабдитис* (*C. elegance*) — модельный объект. На нем был построен первый коннектом — описание всех синаптических связей между всеми нейронами в нервной системе. Существуют уже программы, которые позволяют работать с этими нейронами и узнать, какой с каким связан. Сейчас брошены колоссальные средства на то, чтобы построить коннектом человека. А *ценорабдитис* уже нам рассказал, чего нам от коннектома можно ждать, а чего нам от коннектома ждать не следует.

Например, нужно учитывать, что прямые связи между нейронами не исчерпываются синаптическими. Бывает, коннектом нам говорит, что два нейрона между собой напрямую не связаны, а в реальности мы видим, что связаны, потому что нейрон выделяет трансмисмиттер просто в межклеточное пространство и прекрасно действует на соседа. Эта связь в коннектоме никак не учитывается.

Еще кое-что важное о коннектоме нам рассказал рак, у которого есть замечательный ганглий, управляющий пищевой моторикой. В этом ганглии не так много нейронов, но зато совершенно потрясающая модуляция, та самая «химия мозга». Оказывается, если мы меняем химический коктейль, то из одной и той же нейронной сети могут получаться совершенно разные подсети. Эти подсети функциональны, каждая из них будет генерировать свою форму поведения. Формы, связанные с одной и той же периферией, будут при этом совершенно разными. Эта схема работает и у млекопитающих, в частности у человека. Сейчас очевидно, что коннектом нужно дополнять тем, что можно назвать «модулятором», изучать влияние нейротрансмиттеров и нейромодуляторов на изменение свойств нейронов и перестройку нейронных ансамблей.

Бабочка бражник прославилась тем, что с ее помощью были детально исследованы механизмы кодировки запахов. Стоит организму уловить всего одну молекулу, как этот сигнал усиливается и передает информацию о том, что это за вещество. Ни на одном другом животном этот механизм не был описан столь детально, как на бражниках. Еще бражники знамениты своей эхолокацией. Для науки очень удачно сложилось, что хищник, который охотится за бражником — летучая мышь, — тоже использует эхолокацию. На этих моделях изумительно изучать, как идет параллельная эволюция, когда хищник пытается каким-то образом изменить свою чувствительность, настроиться на бражника, а бражник в свою очередь учится постепенно перестраивать свои нервные сети, эволюционировать так, чтобы оптимально избегать летучую мышь.

К слову, у человека эхолокация тоже есть, хоть и не столь развитая, как у бражника. Но когда человек не может использовать другие органы чувств, он опирается на эхолокацию. Последнее время появились научные работы, посвященные возможностям использования эхолокации для облегчения слепым людям ориентировки в пространстве.

На саранче был изучен механизм превращения одиночной особи в стайную. Это удивительно, как в определенный момент животное, которое предпочитает держаться подальше от других особей своего вида, жить независимо и одиноко, словно бы сходит с ума и всё время стремится быть вместе со своими сородичами. Изменение хорошо видно на таком эксперименте. Насекомое помещают в прозрачный бокс, а за одной из стенок — множество сородичей. Если экспериментальная особь находится в своей одиночной фазе, она старается находиться подальше от толпы, забиться в самый дальний угол. В стайной же фазе она всё время держится как можно ближе к себе подобным, у самой стенки. При этом в мозге происходят очень серьезные перестройки, меняется его химия, а следом и морфология. Эти изменения могут быть вызваны стрессом, например недостатком еды. На первый взгляд модель кажется очень экзотической, но в действительности она не столь уж

уникальна. Просто у саранчи такие изменения выражены наиболее ярко. Но внешние стрессовые условия практически у всех видов животных ослабляют внутривидовые силы отталкивания и усиливают силы притяжения. Понижается внутривидовая агрессия. У саранчи всё начинается с повышения уровня серотонина, затем включаются и другие механизмы.

Моллюск большой прудовик ценен для нас тем, что имеет огромные нейроны, которые к тому же можно изолировать прямо живыми, посадить на электрод и потихонечку вытащить из нервной системы. На какие же вопросы это позволяет отвечать? Во-первых, когда мы наблюдаем какое-то явление, нам часто бывает трудно определить, какова его природа. Что это — взаимодействие между нейронами или уже сам нейрон изменил свои свойства, допустим, что-то запомнил? На прудовике это очень удобно проверять. Вы можете просто вытянуть нейрон, контролируя его активность, и увидите, что то явление, которое вы наблюдали, сохранилось. Теперь вы точно знаете, что ни сетевые, ни химические взаимодействия здесь ни при чем, что это уже сама клетка перестроилась, и именно нейроны отвечают за те явления, которые вас интересуют. Во-вторых, можно посмотреть, какие эффекты обеспечиваются синаптической передачей в системе, а какие — несинаптической секрецией трансммиттеров. Разнообразие организмов таково, что для каждой задачи удобно найти свой собственный объект.

Суеверия у животных

Самым первым, кто заговорил о суевериях у животных, был знаменитый американский бихевиорист, психолог Беррес Фредерик Скиннер. В одном из своих фильмов он рассказывает и показывает:

Голубя помещают в коробку, в которой находится кнопка с проводом и окошко, за которым находятся зерна. При нажатии на кнопку створка окна поднимается, и голубь может взять еду. Как и большинство живых существ, голубь быстро связывает поднятие шторы с появлением еды, но если просто подавать зерна каждые 20 секунд, голубь задумается: «Чем я это заслужил?» Если в это время он хлопал крыльями, он будет хлопать ими и дальше, в полной уверенности, что это и есть определяющее действие. Мы называем это голубиным суеверием.

Со школы мы помним явление, описанное И. П. Павловым, — условный рефлекс. Условный рефлекс — это то, что навязывается исследователем путем многократных сочетаний физиологически значимого фактора (еды, боли) с относительно безразличным. А здесь животное само выбирает. Ино-

гда достаточно всего одного пищевого подкрепления, и животное пытается связать свои действия с полученной наградой и таким почти магическим способом получить ее в следующий раз, воспроизвести то, что оно делало перед получением этой награды.

Что-то похожее мы наблюдаем и у прудовиков. Достаточно всего один раз предъявить моллюску нейтральный запах, с которым он раньше не сталкивался, а потом подкрепить его сахарозой, и такого случайного единственного раза ему хватает, чтобы помнить об этом и каждый раз, когда появляется соответствующий запах, показывать нам, что он «суеверен», что он ждет появления сахарозы. Этот эффект неоднократно наблюдали при изучении памяти и обучаемости прудовиков. На нем сделали сложные нейрофизиологические исследования, опубликовали массу статей и только потом задумались: а с чем, собственно, мы имеем дело? Где здесь обучение?

Есть такое распространенное представление, что умный учится быстро, а дурак медленно. А тут у нас одна из самых простых моделей — прудовик — запросто может научиться чему-то с одного раза. Причем это не отрицательное подкрепление, когда животное чем-то сильно наказали, а всего лишь пищевое подкрепление. Это наблюдение говорит о том, что обучаться и что-то запоминать — для нервной системы очень простая задача, не то, на что она тратит свою основную энергию.

Каковы же должны быть условия, чтобы формировались такие вот «суеверные связи»? Предположительно, один фактор должен быть для животного очень значимым (в данном случае сахароза), а другой очень редким, желательно таким, с которым животное вообще не сталкивалось. И третий момент: чем более обедненной будет среда, в которой живет организм, чем меньше в ней циркулирует разной информации, тем больше вероятность того, что будут формироваться «суеверные связи». Улитки, о которых шла речь, это лабораторные животные, которые всё время живут в проточной воде, и среда у них очень обедненная во всех отношениях. Но было бы неплохо проверить выводы, обогатив среду. Если правила действительно таковы, они могут оказаться общими для животных очень далеких в эволюционном отношении, и сказанное справедливо и для человеческих суеверий. Там, где информации избыточно и много всяких совпадений, вряд ли какой-то выходящий из ряда фактор произведет такое уж сильное впечатление.

Следующая модель, которую мы рассмотрим, показывает, что у того же прудовика нервная система умеет решать и сложные задачи, когда надо чему-то научиться. Эксперимент в этом случае такой: сначала дают вкусную сахарозу, улитка «радуется» и жует, а потом ее наказывают. Считается, что она обучилась, если в следующий раз, когда ей дают вкусную сахарозу, она не жует. Но важно, что улитка обучается этой реакции в зависимости от своего состояния и от истории того, как ее кормили. Например, лучше всего учатся

улитки, которые голодали одни сутки, вероятность появления каждодневного корма, к которому они привыкли, очень велика, и в таких условиях целесообразно не есть то, за что тебя накажут. А вот через пять суток голода, наоборот, животные совсем не учатся, и опять, с биологической точки зрения, всё понятно — лучше есть хоть что-нибудь, чтобы не умереть, независимо от наказания. Но самое интересное, что так же ведут себя улитки и через двое суток кормления после голода. Можно предположить, что предыдущий опыт исключительно длинного голодания всё еще учитывается в их «представлении о мире», в котором они живут.

Выводы из этого эксперимента можно сделать такие. Запомнить и обучиться — это не такая уж сложная задача для нервной системы. Сложнее решить задачу о «целесообразности» запоминания и обучения, соотнести это с неким предыдущим опытом и прогнозом на будущее.

Здесь мы уже совсем близко подошли к вопросу, почему простые организмы иногда простую задачу решают быстрее и легче, чем организмы сложные. Некоторый ключ к этой загадке у нас есть. Чем сложнее организм, тем более дальние прогнозы он умеет строить. И каждую конкретную частную задачу он пытается вписывать в очень сложный контекст. Чем сложнее организм, тем дальше прогноз, тем сложнее контекст, и решать, казалось бы, одну и ту же задачу одному легко, а другому трудно. Потому что в первом случае прогноз близкий и контекст узкий, а во втором всё сложнее. Вероятно, именно это постоянное увеличение дальности прогноза часто приводит к депрессии у людей. Психологи эту ситуацию прекрасно знают и потому часто дают совет жить сегодняшним днем и решать текущие задачи.

Горе от ума

Люди, как известно, живут в социуме. И человеческое общество в целом понимает, что «эти умные» приносят довольно много пользы. Оно их до какой-то степени охраняет. В разных обществах это выражено в разной степени, но в среднем в человеческом мире те, кто больше образован, занимают более высокое социальное положение и получают плюсы, с этим связанные. Вместе с тем интеллект имеет свою цену. Сейчас появилось много работ, показывающих, что у детей высокий IQ положительно коррелирует с биполярными расстройствами во взрослом возрасте, той самой депрессией. Недавно вышла замечательная статья, посвященная физическому и психическому здоровью научных сотрудников в Англии. Ее авторы утверждают, что ученых нужно срочно причислять к профессиям высокого риска. Отчасти это объясняется ситуацией с неоптимальной организацией науки, но не только. И буквально на днях появилось еще одно исследование, показавшее, что у студентов уни-

верситетов в 6 раз увеличена подверженность психическим расстройством по сравнению со средними значениями по обществу.

Как выясняется, умным быть вообще довольно вредно, и не одним лишь людям. У животных корреляция между высоким социальным рангом и интеллектом выражена менее четко, чем у людей. И даже наоборот. Животные, например синицы, которые лучше решали поставленные экспериментатором задачи, проигрывали в драке с другими птицами, когда нужно было отстаивать участок, обогащенный едой.

Существует много лабораторных примеров, когда у животных, которых заставляли решать задачки, наблюдались явно патологические проявления работы нервной системы. Появляются настоящие неврозы, иногда регистрируется ЭЭГ мозга, характерная для эпилепсии. Есть довольно свежая работа на воробьях. Когда появлялась очень сложная задача, которую воробьи не могли решить, они срывались в настоящий невроз и даже гибли. После того как задачу упростили, всё с ними стало хорошо. То же самое происходит и с беспозвоночными. Когда в лаборатории изучали обучаемость дрозофил, то выяснили, что у самых интеллектуальных снижается фертильность (способность давать здоровое потомство) и выносливость. У клещей, которых чему-то учили, снижалась продолжительность жизни.

Когда исследователи пытались вести искусственный отбор на когнитивные способности среди грызунов, то на выходе они получали группу лабораторных животных, сплошь состоящую из невротиков. Тогда решили вести отбор по двум признакам — высоким когнитивным способностям и низкой тревожности. Полученная на выходе группа очень мало отличалась от контрольной. Хотя небольшие отличия всё же были. Отобранные животные проявляли чуть больше сообразительности в поиске укрытия и чуть более спокойно относились к новшествам в своем меню. Так же неоднозначны были и результаты в отношении тревожности. В целом можно предположить, что производить отбор сразу по двум этим признакам крайне сложно, потому что они где-то сцеплены.

Что же может стоять за отрицательными эффектами от когнитивной нагрузки? Сейчас мы знаем об этом всё еще мало. В 2016 г. было установлено, что нейроны накапливают гораздо больше мутаций, чем все остальные клетки. Причем накапливают в важных отделах генома, функциональных областях. Больше всего мутаций было найдено именно в тех генах, которые часто экспрессируются, чаще работают. То, что нейроны накапливают больше мутаций, объясняется целой совокупностью факторов. Во-первых, это высокий метаболизм, во-вторых, пластичность поведения живого существа, его способность чему-то обучаться связана с тем, что нейроны всё время перестраивают свои хромосомы. Они меняют структуру хроматина, они его то конденсируют, то, наоборот, растягивают, потому что приходится менять экспрессию генома.

Если в других клетках экспрессия идет более или менее постоянно и стабильно, то нейроны потому и умеют менять поведение, что экспрессия генов всё время меняется. Постоянно идут какие-то операции с генетическим аппаратом. Это приводит к тому, что геном становится более доступным для всяких факторов, вызывающих мутации.

Таким образом, всё очень не просто с когнитивными способностями, и помимо колоссальных плюсов, которые они дарят организму, есть и минусы. И не случайно в природе когнитивные способности никогда не работают на максимуме. Уже известно, что, если животным не так уж нужно быть умными, они быстро глупеют, потому что за ум есть плата, которую следует учитывать.

Как активировать когнитивные функции и смягчить негативные последствия?

Последнее время много говорят и пишут о том, как здорово влияет на мозг двигательная активность. Улучшается память, обучение, облегчается принятие решений, появляются антидепрессивные эффекты. В 2009 г. вышла статья «Упражнение и мозг», где на мышах было показано, что бег усиливает память за счет стимуляции нейрогенеза. Появление новых нейронов позволяет не только быстрее запоминать что-то новое, но и легче забывать что-то старое. За этими эффектами стоит масса интересной мозговой химии. Это не просто метаболизм, когда побегал, мозговое кровообращение улучшилось, и всё стало лучше — и память и обучение. Когда организм начинает двигаться, мозг активирует сам себя, и в нем повышается концентрация очень многих веществ, которые связаны и с хорошим настроением, и с облегчением принятия решений, и с нейрогенезом.

Биологический смысл этих эффектов был не вполне понятным. Одно из предположений: в природе длительное активное движение может с большой степенью вероятности привести к тому, что животное окажется в новой среде. Это опять некоторое прогнозирование, активация когнитивных функций на случай появления на новом месте совершенно новых задач. На новом месте очень нужно быть умным, потому что можно кого-то не заметить за новыми кустами, а он тебя съест. Еще там могут быть местные жители, которые знают свою местность, и конкурировать с ними за ресурсы будет сложно, если ты не подготовился к этому заранее.

С таким предположением хорошо коррелируют эффекты, связанные с нейрогенезом. Ведь если ты оказался в новом месте, тебе выгодно запоминать новое и уже не так важно помнить что-то из своего прошлого. Эти эффекты мы можем видеть не только у позвоночных. Например, они наблюдаются у сверчков. Их можно заставить летать, что для этих животных

является самой энергоемкой формой локомоции. После такого испытания сверчки становятся страшно доминантными, у них меняется всё поведенческое состояние. Они перестают бояться, активно ухаживают, хорошо дерутся. Особенно интересно полет влияет на самку, ее поведение становится совершенно другим, очень для самки нехарактерным. Когда самец пытается ухаживать за самочкой, она в ответ начинает с ним драться, как будто она тоже самец. И только если самец побеждает, их дальнейшие отношения протекают по традиционному сценарию. Самка может принять его ухаживания. Если же побеждает самка, то дальше ничего между ними не происходит, потому что самец уже всего боится, а самке он такой не нужен. То есть интенсивная локомоция у сверчков повышает их социальный статус.

В эксперименте с прудовиком его вынимают из аквариума и помещают на арену с низким уровнем воды, где ему не очень комфортно, он старается найти воду и много ходит, используя более затратную мышечную форму локомоции. Оказалось, что если улитку заставить потренироваться два часа, а потом поместить на полигон, где она должна решать какие-то задачи, то она принимает решения гораздо быстрее, чем контрольные особи из аквариума.

Кстати, в ходе этого эксперимента возникает еще один очень интересный момент. Всегда есть какой-то сравнительно небольшой процент животных (обычно около 20–25 %), которые выбирают направление, противоположное большинству. В очень многих поведенческих ситуациях у нас присутствует такая вот оппозиция. Практически в любой популяции, когда все решают, что надо идти на свет, найдется кто-то (и их часто бывает от 20 до 30 %), кто скажет: нет, ребята, надо идти в темноту. Видимо, это имеет очень большой биологический смысл. На тот случай, если все ошибутся, всегда найдется небольшой процент, который выберет правильно. Так в природе достигается универсальное решение за счет того, что всегда есть какие-то странные особи, которые выбирают не то, что все остальные. Их поддерживают и сохраняют на случай каких-то непредвиденных ситуаций, когда окажется, что их нестандартное решение как раз и будет правильным.

Но вернемся к нашей теме. У улиток после «спортзала» не только облегчается принятие решения, но и вообще поведенческое состояние очень сильно меняется. Во-первых, они становятся менее пугливыми и более любопытными. Если их потрогать, они поворачиваются и смотрят, что же это их потрогало, а не прячутся. Во-вторых, несмотря на то, что они вроде бы уже два часа сильно трудились и устали, когда их пересаживают в аквариум, они продолжают там очень активно ползать. Такое впечатление, что им совершенно не хочется отдыхать, а хочется продолжать трудиться.

В 1992 г. исследователь Роберт Айзенбергер (Robert Eisenberger) открыл такое психологическое явление: если человек занимается какой-то деятельностью, которая требует больших усилий, и на первых этапах эта деятельность

подкрепляется, то потом можно уже и не подкреплять. Человек и дальше будет всё время выбирать для себя что-то, требующее усилий. У человека появляется некое внутреннее подкрепление. Уже можно ему не платить зарплату, а он будет всё равно выбирать задачи более сложные. Айзенбергер назвал этот эффект выученным трудолюбием. Объяснения эффекту предлагались сложные, психологические, применимые лишь для людей. Но в 2015 г. тот же самый эффект обнаружили у крыс. Если крысы тренируются каждый день, то потом, даже если можно выбрать более простую задачу и получить награду, они выбирают более сложную, стремятся всё время быть активными, всё время что-то делать. И даже у улитки-прудовика мы наблюдаем что-то подобное. Вернувшись из «спортзала» в аквариум, она продолжает ползать и что-то обследовать, в то время как ее нетренированные товарищи ведут себя довольно вяло. Это удивительное влияние двигательной активности и на поведенческое состояние, и на когнитивные функции обнаружено у таких далеких друг от друга организмов, как вторичноротые (к которым относятся люди и все позвоночные), и у первичноротых — моллюсков, насекомых.

Таким образом, чтобы выявить общие закономерности, не принадлежащие лишь отдельной группе животных, или, наоборот, понять биологический смысл того или иного приспособления, характерного для специализированной группы животных, очевидно, работу следует проводить на различных моделях и в разных условиях. Помимо разнообразия животных, необходимых для полноценных сравнительных исследований, несомненно, следует учитывать и индивидуальное разнообразие, характерное для человеческой популяции, не ограничиваясь в лабораторных исследованиях инбредными линиями. Публикация статей с предложением вернуть должную легитимность сравнительным исследованиям на разных видах животных ведущими научными журналами дает надежду на изменение политики фондов, финансирующих научные исследования.

Видеоматериалы

Дополнением к текстам сборника могут служить видеозаписи наших лекций и докладов:

2017. В. Д.

«Человеческое» у беспозвоночных

URL: https://www.youtube.com/watch?v=q4Ld6srK1ic&index=1&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2017. В. Д.

Поведенческое состояние как прогноз

URL: https://www.youtube.com/watch?v=0dG4tF3txDs&index=3&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2017. Д. С.

Революция в понимании мозга. Вклад Х. С. Кошоянца и его школы

URL: https://www.youtube.com/watch?v=arC-KoP5T4g&index=5&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2016. В. Д.

Плата за ум?

URL: https://www.youtube.com/watch?v=_fJzFBw_BHg&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c&index=6

2016. Д. С.

Как формируется поведенческий репертуар

URL: https://www.youtube.com/watch?v=RPIcJVT4kyI&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c&index=2

2016. Д. С.

Для чего нейроны разные? Ответ школы Коштыянца

URL: https://www.youtube.com/watch?v=X35ouJY8p-k&index=8&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2015. Д. С.

Гетерохимический мозг

URL: https://www.youtube.com/watch?v=KUxnT-Azmno&index=12&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2015. Д. С.

Долгое прощание с рефлекторной доктриной

URL: https://www.youtube.com/watch?v=TEkC6oKaxxk&index=14&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2015. Д. С.

Мозг в ситуации выбора

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=1HiBIPH8Lzw>

2014. Д. С. О МОЗГЕ.

Лекция для молодых ученых

URL: https://www.youtube.com/watch?v=YJyJ4jUCzy4&index=15&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2013. В. Д.

Биологические механизмы влияния социума на поведение индивидуума

URL: https://www.youtube.com/watch?v=JTYmw5ANCJQ&index=16&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2010. Д. С.

Организация нейронных сообществ

URL: https://www.youtube.com/watch?v=dTAM8Otr51A&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2010. Д. С.

Мониторинг volume transmission мультирецепторным биосенсором

URL: https://www.youtube.com/watch?v=oX9bZMGfjH8&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2010. Д. С.

Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей

URL: https://www.youtube.com/watch?v=d4EY9XRtcQs&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2004. Д. С.

Уроки малых сетей

URL: https://www.youtube.com/watch?v=QrTdStx12Ys&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

2001. В. Д. и Д. С.

Нейробиология агрессивного поведения

URL: https://www.youtube.com/watch?v=0nMuw6vMV0s&index=18&list=PLROtX2azkQkbCf97r94F-42kTDXoF9_4c

Нейроэтологическая поэма

(лирическое послесловие)

В свое время создатель биологии целенаправленной активности Н. А. Бернштейн задался вопросом, чем классическая наука отличается от неклассической науки, классический способ мышления — от неклассического. Размышляя над этим, он заметил, что неклассическая наука считает ключевым вопрос о том, *зачем* или *для чего* происходит то или иное явление. Классическая же наука прежде всего отвечает на вопросы, *почему* происходит явление и *как*, за счет каких механизмов оно происходит. Это противопоставление в полной мере относится и к новой парадигме пострефлекторной биологии, которую, идя по стопам своего учителя — эволюциониста Хачатура Сергеевича Коштыянца, конструирует шаг за шагом в многолетнем цикле работ биолог и поэт Дмитрий Сахаров. Радостно сознавать, что вместе с ним эти идеи разрабатывают его ученики, среди которых заметное место занимает соавтор книги «Пострефлекторная нейробиология поведения» Варвара Дьяконова.

Если взглядеться, можно найти переключки с пострефлекторной нейробиологией, с проходящей через всю книгу идеей парадигматического сдвига от рефлекторной биологии к биологии эндогенной активности и нейроэтологии в поэтическом творчестве Дмитрия Антоновича Сухарева (Сахарова). В своих стихах он то и дело обращается к мысли о необходимости преодолеть разрыв между душой и телом. Не будем голословными:

У души моей вот-вот
Загремят раздоры с телом,
Намекнула между делом
Душа телу на развод.

Разойдутся, разведутся —
Тело вниз, душа наверх,
А я, бедный, куда денусь,
С кем остаться мне навек?

По большому счету, весь цикл исследований Дмитрия Сахарова посвящен поискам смысла эндогенной активности, ответу на вопрос «зачем», ради чего разворачивается поведение живых систем. И тогда, смеем заявить, не только «поэзия есть обнажение смысла», но и пострефлекторная нейробиология представляет собой обнажение смысла самых различных форм поведения, генерации разнообразия в мире неопределенности и сложности.

Одним из излюбленных героев поэтического творчества Сухарева-Сахарова является Рене Декарт. Но, читая эту книгу, так и хочется сказать, что за теоретическим подходом Сахарова к пониманию мозга как генератора активности, за его критикой упрощенных бихевиористских схем проступает идеология другого героя Нового времени — Бенедикта Спинозы. Ведь именно Спинозе принадлежит идея о спонтанности *causa sui*. Если через оптику идей Спинозы о спонтанной активности, о субстанции как причине самой себя взглянуть на смысл пострефлекторной физиологии, то можно утверждать: *мозг есть causa sui*, мозг есть причина самого себя. Выражая подобную мысль, мы четко видим, что в дуэли между рефлекторным, детерминистским пониманием поведения и пониманием целенаправленного поведения как причины самого себя, в дуэли между Декартом и Спинозой Дмитрий Сахаров стоит на позициях Спинозы, а не Декарта. И в этом он отличается от тех исследователей, которые простираивают линию рефлекторной трактовки поведения в контексте классической физиологии (см., напр.: П. К. Анохин От Декарта до Павлова. М.: Медгиз, 1945).

В предисловии к этой книге ее авторы вводят своего рода неологизм, говоря о необходимости преодоления «когнитивного снобизма», а также о риске слепоты к отечественным школам эволюционной физиологии. И действительно, в силу нормального познавательного эгоцентризма нейробиологи, генетики, психологи и когнитивисты частенько преисполнены различного рода снобизма по отношению друг к другу: биологического, физиологического, информационного и так далее. Подобные установки приводят к тому, что исследователи превращаются в пограничников, свято охраняющих территории своих наук. Предлагаемая вашему вниманию книга — это книга-мост, которая помогает не только разгадать загадки нейронных сетей, генерирующих моторную активность, но и сконструировать интеллектуальные и социальные сети между представителями разных наук о мозге, поведении, человеке, свободе и душе. Как сказал поэт Сухарев,

Но душа-то всё же есть!
Вам придется это съесть.

Александр Асмолов,
заслуженный профессор
МГУ имени М. В. Ломоносова

Научное издание

**ВАРВАРА ЕВГЕНЬЕВНА ДЬЯКОНОВА,
ДМИТРИЙ АНТОНОВИЧ САХАРОВ**

ПОСТРЕФЛЕКТОРНАЯ НЕЙРОБИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ

Оригинал-макет подготовлен *К. Москалевым*

Ведущий редактор *О. Неклюдова*

Корректор *О. Круподер*

Художественное оформление переплета *И. Богатыревой*

Подписано в печать 12.02.2019. Формат 70×100 1/16.
Бумага офсетная № 1, печать офсетная. Гарнитура Newton.
Усл. печ. л. 47,73. Тираж 500. Заказ №

Издательский Дом ЯСК

№ госрегистрации 1147746155325

Phone: 8 (495) 624-35-92 E-mail: Lrc.phouse@gmail.com

Site: <http://www.lrc-press.ru>, <http://www.lrc-lib.ru>

ООО «ИТДГК «Гнозис»»

Розничный магазин «Гнозис» (с 10-00 до 19-00)

Турчанинов пер., д. 4, стр. 2. Тел.: (499) 255-77-57

itdgkgnosis@gmail.com

Оптовый отдел

Ул. Бутлерова, д. 17Б, оф. 313. Тел.: (499) 793-58-01

sales@gnosisbooks.ru

www.gnosisbooks.ru

vk.com/gnosisbooks